

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS
FAMILIÄRER FAKTOREN AUF DAS
BLUTDRUCKVERHALTEN IM NEUGEBORENEALTER

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Barbara Friedmann

aus

Schrobenhausen

1982

+ Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. B. Scherer

Mitberichterstatter: Professor Dr. E. Buchborn

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 4.5.1982

Inhalt

	Seite
1. Einführung	1
2. Indirekte Blutdruckmessung	4
2.1 Verschiedene Methoden der indirekten Blutdruckmessung	4
2.1.1 Auskultatorische Blutdruckmessung nach Riva-Rocci	4
2.1.2 Palpationsmethode	7
2.1.3 Flush-Methode	7
2.1.4 Oszillometrische Blutdruckmessung	8
2.1.5 Schallwellenauskultation	8
2.1.6 Ultraschallmessung nach dem Doppler-Prinzip	9
2.1.6.1 Physikalische Grundlagen und Beschreibung der Doppler-Ultraschall-Geräte	9
2.1.6.2 Genauigkeit der Blutdruckmessung mittels Doppler-Ultraschall	16
2.2 Fehlerquellen bei der Blutdruckmessung	20
2.2.1 Fehler durch das Meßgerät	20
2.2.2 Fehler durch den Untersucher	22
2.2.3 Fehler durch den Probanden	23
3. Bedeutung genetischer Faktoren für den Blutdruck	26
3.1 Untersuchung an Tieren	26
3.2 Ergebnisse der Zwillingsforschung	28
3.3 Ergebnisse der Familienforschung	30
3.3.1 Untersuchungen bei Erwachsenen	30
3.3.2 Untersuchungen bei Kindern	36

	Seite
4. Population, Materialien, Methoden	40
4.1 Auswahl des untersuchten Kollektivs	40
4.2 Anwendung der einzelnen Meßgeräte	41
4.3 Ablauf der Untersuchung	42
4.4 Statistische Methoden	45
5. Ergebnisse	46
5.1 Blutdruck der Kinder	46
5.1.1 Blutdruckwerte am 3. und 5. Lebenstag	46
5.1.2 Blutdruckverhalten bei verschiedenen Wachheitsgraden	47
5.1.3 Einfluß der Geburtsart auf den Blutdruck	47
5.1.4 Beziehung zwischen Geburtsgewicht und Blutdruck	48
5.1.5 Blutdruckwerte der Kinder mit erhöhtem Hypertonierisiko	48
5.2 Blutdruck der Mütter	48
5.3 Zusammenhänge zwischen mütterlichem und kindlichem Blutdruck	49
6. Diskussion	57
6.1 Mögliche biochemische Korrelate zum Blutdruck	57
6.1.1 Zentrales und peripheres autonomes Nervensystem	57
6.1.2 Renin-Angiotensin-Achse	59
6.1.3 Kallikrein-Kinin-System	60
6.1.4 Renale Prostaglandine	62
6.2 Bedeutung der eigenen Ergebnisse	65
7. Zusammenfassung	73
8. Literatur	74

Einführung

Die chronische arterielle Hypertonie gehört zu den häufigsten Erkrankungen in den Ländern der westlichen Welt. Dauerhafte Steigerung des arteriellen Blutdrucks ist oft der Vorläufer schwerer Erkrankungen der Nieren, des Gehirns und des Herzens und verringert somit die Lebenserwartung.

Epidemiologische Studien in den USA haben gezeigt, daß bei 15 - 20 % aller Erwachsenen ein Hypertonus vorliegt. In Deutschland wird die Zahl der Hypertoniker auf über 6 Millionen geschätzt, wenn man nach den Angaben der WHO Blutdruckgrenzwerte von 160 mm Hg systolisch und 95 mm Hg diastolisch zugrunde legt. Wiederum 90 % dieser Menschen haben eine essentielle Hypertonie, d.h. die Ursachen für die Blutdruckerhöhung sind nicht bekannt.

Noch vor kurzem galt der zu hohe Blutdruck als eine Erkrankung des Erwachsenenalters, die bei Kindern und Jugendlichen nur selten und fast ausschließlich als Folge nachweisbarer renaler oder endokriner Störungen vorkam. Diese Ansicht wurde in den letzten Jahren in verschiedenen Reihenuntersuchungen in Schulen und Universitäten widerlegt (17, 49, 54, 75). Bei 2 bis 13 % der untersuchten Jugendlichen lag der Blutdruck mehr als zwei Standard-

abweichungen über dem Alter und Geschlecht entsprechenden Mittelwert, und in den meisten Fällen konnten keine Ursachen entdeckt werden.

Kann nun die kindliche Hypertonie als Vorläufer der essentiellen Hypertonie des Erwachsenen gewertet werden? Nach den Arbeiten von Zinner (116) erscheint es möglich, daß der Blutdruck des Kindes bis ins Erwachsenenalter einen relativ festen Platz in der Blutdruckverteilungskurve der Bevölkerung einnimmt, d.h. eine starke positive Korrelation zwischen in Längsschnittuntersuchungen gemessenen Werten besteht.

Da dieses sogenannte "tracking" Phänomen bereits bei Säuglingen nachweisbar ist (14, 44), wäre vielleicht schon in diesem Alter das mögliche Risiko für eine Erkrankung an Hypertonie 40 oder 50 Jahre später abzuschätzen. In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage, ob genetische Einflüsse bereits in den ersten Lebenstagen erkennbar sind. Da die zuverlässige indirekte Blutdruckmessung bei Neugeborenen erst seit einigen Jahren möglich ist, sind bis jetzt wenige Untersuchungen an größeren Kollektiven durchgeführt worden. Die postnatale Periode, die heute von der überwiegenden Zahl der Kinder im Krankenhaus verbracht wird, eignet sich besonders um genetische Faktoren unbeeinflusst von unterschiedlichen Lebensweisen aufzuzeigen.

In dieser Zeit sind die Umweltbedingungen für alle Kinder gleich oder zumindest ähnlicher als in späteren Jahren.

Die vorliegende Untersuchung hatte deshalb zwei Ziele:

1. Die Verteilung und Variabilität des Blutdrucks bei einem Kollektiv reifer Neugeborener am 3. und 5. Lebenstag festzulegen.
2. Durch den Vergleich der Blutdruckwerte der Säuglinge mit den Werten der Mütter mögliche Zusammenhänge zu erkennen.

Indirekte Methoden der Blutdruckmessung

Der systolische Blutausschlag des linken Ventrikels führt zu einer Volumen- und Drucksteigerung in der Aorta und damit zu einer Spannungszunahme in der Aortenwand, die sich mit 4 bis 5 m/sec. (Pulswellengeschwindigkeit) in die arterielle Peripherie fortpflanzt. Die exakte Bestimmung des arteriellen Druckes ist am besten durch direkte blutige Messung mittels intraarterieller Katheter zu erreichen. Da dieses invasive Vorgehen zu aufwendig und risikoreich für Routinemessungen ist, haben sich indirekte Methoden für die Blutdruckbestimmung durchgesetzt.

Auskultatorische Blutdruckmessung nach Riva-Rocci

Eine nicht dehbare Manschette, die einen mit einem Quecksilber- oder Membranmanometer verbundenen Gummischlauch enthält, der über ein Ventil aufgepumpt und entleert werden kann, wird um den Oberarm angelegt. Über der Arteria brachialis wird ein Stethoskop aufgesetzt. Die Manschette wird rasch aufgepumpt, bis der Manschettendruck etwa 30 bis 40 mm Hg über dem erwarteten systolischen Druck liegt, was distal palpatorisch am Verschwinden des arteriellen Pulses geprüft wird. Die Arterie ist völlig komprimiert und man hört kein

Geräusch. Der Druck wird nun langsam, d.h. um etwa 3 mm Hg pro Sekunde vermindert, bis der systolische Druck in der Arterie gerade den Manschettendruck überwiegt. Mit jeder Systole fließt kurzzeitig etwas Blut in dem Gefäß, und man hört synchron mit der Herzaktion über der Ellenbeuge ein pochendes Geräusch (Phase I der Korotkoff-Töne).

Diese Korotkoffschen Töne entstehen durch turbulente Strömungen in der Arterie. Laminare Strömungen erzeugen keine Geräusche; wird die Arterie eingeengt und dadurch die Strömungsgeschwindigkeit an der komprimierten Stelle bis über einen kritischen Wert gesteigert, wie es bei einem Manschettendruck gerade unterhalb des systolischen Druckes der Fall ist, tritt Turbulenz auf. Bei weiter abnehmendem Druck werden die Töne länger (Phase II) und lauter (Phase III). Wird die Arterie kaum mehr eingeengt, herrscht kontinuierlich während der ganzen Systole turbulente Strömung, und die Korotkoff-Töne klingen gedämpfter und leiser (Phase IV). Phase V beginnt bei laminarer Strömung im Gefäß und ist durch das Verschwinden der Töne gekennzeichnet.

Die Frage, welche der beiden Phasen IV oder V dem diastolischen Druck näher liegt, ist noch nicht eindeutig beantwortet. Phase IV gibt zu hohe Werte und Phase V beginnt erst bei zu niedrigen Drucken (64). In den Empfeh-

lungen der American Heart Association (41) wird der Beginn der abgeschwächten Töne als der beste Indikator für den diastolischen Druck angegeben. Phase V wird nur durch eine Änderung in der Lautstärke festgelegt, hängt somit vom Hörvermögen des Untersuchers, von Umgebungsgeräuschen, dem genauen Aufsetzen und der Qualität des Stethoskops ab, während die Dämpfung bei Phase IV einer Änderung der Tonqualität entspricht. Außerdem sind besonders bei Kindern und bei Personen mit großem Herzschlagvolumen, z.B. bei körperlicher Belastung, Schwangerschaft, Hyperthyreose, Fieber oder Anämie, Korotkoff-Geräusche bis zum Nullpunkt hörbar. Daher erscheint es vorteilhafter, vor allem bei epidemiologischen Untersuchungen zu Vergleichszwecken trotz der relativen Ungenauigkeit Phase IV mit dem diastolischen Blutdruck gleichzusetzen.

Die Genauigkeit der Auskultationsmethode wurde in zahlreichen Arbeiten durch Vergleich mit intraarteriell gemessenen Blutdruckwerten überprüft. Ein eindeutiges Ergebnis konnte wegen zu unterschiedlicher Versuchsbedingungen nicht erhalten werden. In den meisten Fällen war man sich darüber einig, daß der auskultatorisch festgestellte systolische Blutdruck zwischen 3 - 5 mm Hg, maximal 10 mm Hg unter dem direkt gemessenen liegt (23, 26). Der diastolische Druck befindet sich ziemlich genau zwischen Phase IV und V (64).

Digitale Palpation

Mit dieser einfachen Methode - der systolische Blutdruck wird nicht durch Auskultation, sondern durch das Tasten des Pulses distal der Druckmanschette erfaßt - kann man nur Annäherungswerte erhalten, die oft bis über 10 mm Hg unter den wahren Drucken liegen (19); sie erlaubt außerdem keine Messung des diastolischen Drucks.

Flush Methode

Diese Art der Blutdruckmessung wurde seit 1952 besonders bei Säuglingen angewendet (24). Man legt eine Manschette am Arm oder Bein des Probanden an. Die Extremität wird hochgehalten und das Blut von distal mit den Händen oder einer elastischen Binde ausgestrichen. Nach schnellem Aufpumpen der Manschette über den systolischen Druck senkt man die blasse Extremität unter die Horizontale und vermindert möglichst langsam (2 - 5 mm Hg/sec) den Druck. Der Meßwert wird abgelesen, wenn die Haut beginnt sich deutlich zu röten. Auf diese Weise erhält man am ehesten den mittleren Blutdruck (63). Falsche Ergebnisse kann man bei dunkelhäutigen Personen, schwerer Anämie, Hypothermie und Ödemen erhalten. Ein weiterer Nachteil liegt in der mangelnden Reproduzierbarkeit dieser Tech-

nik. Unterschiede bis zu 20 mm Hg beim gleichen Patienten sind nicht selten (24). Sullivan (92) empfahl daher grundsätzlich erst den Durchschnitt von drei bis fünf Messungen zu akzeptieren. Dieses umständliche Vorgehen - es werden mindestens zwei Untersucher benötigt - erscheint im Vergleich zur Genauigkeit viel zu aufwendig.

Oszillometrische Blutdruckmessung

Die erstmals 1904 beschriebene oszillometrische Methode beruht auf der Aufzeichnung von Schwingungen, die bei jeder Pulswelle auf die Quecksilbersäule im Manometer übertragen werden. Trotz technischer Verbesserungen der Meßsonden hat sich die Oszillometrie nie als sehr genau erwiesen (23).

Schallwellenauskultation

Um durch Blutfluß in Gefäßen erzeugte Schallwellen hörbar zu machen, verwendet man Mikrophone, die empfindlicher als normale Stethoskope sind. Einige Geräte messen Wellen im hörbaren Frequenzbereich, entsprechend den Korotkoff-Tönen, andere arbeiten mit Niederfrequenzen um 20 Hz oder mit Infraschall.

Ultraschallmessung nach dem Doppler-Prinzip

Mit einer Reihe von elektronischen und mechanischen Geräten hat man versucht, die Techniken der Auskultation, Palpation und Oszillometrie zu verbessern, vor allem, um bei Kindern zuverlässigere und genauere Ergebnisse zu erhalten. Dieses Ziel scheint mit der Anwendung von Ultraschall erreicht worden zu sein.

1957 wandte Satomura (82) das Doppler Prinzip zur Diagnose kardiovaskulärer Störungen beim Menschen an. 1965 wiesen Ware (100) und zwei Jahre später McCutcheon (55) auf die Möglichkeit hin, mittels einer transkutanen Doppler-Ultraschall-Technik Bewegungen einer pulsierenden Arterie aufzuzeichnen und schlugen diese Methode zur Blutdruckmessung vor. Die ersten Vergleiche von direkt intraarteriell ermittelten und mit Ultraschall gemessenen Blutdruckwerten bei Erwachsenen erwiesen die große Genauigkeit dieser neuen Technik (40), die bald darauf auch bei Kleinkindern und Säuglingen erfolgreich angewandt wurde (88).

Seit 1971 sind Geräte zur Ultraschall-Blutdruckmessung im Handel (Arteriosonde 1213, 1216, 1010, Roche Medical Electronics Division; Parks 801 A, Parks 802 Doppler, Parks Electronic Laboratory).

Methode:

Auf der Innenseite einer aufblasbaren und mit einem Manometer verbundenen Manschette wird ein Meßfühler befestigt. Eine Kontaktpaste auf Polyvinylpyrrolidonbasis (PVP), die auf die Sonde aufgebracht wird, soll eine bessere Ultraschallübertragung gewährleisten. Die Manschette wird so angelegt, daß der Meßfühler genau über einer vorher palperten Arterie liegt (A. brachialis, A. femoralis, A. poplitea).

In der Meßsonde sind zwei Plättchen-Sender und Empfänger aus einer speziellen Blei-Titan-Legierung eingebaut. Eines dieser Metallstücke wird von einem Oszillator zu Schwingungen angeregt und sendet Ultraschallwellen aus, die Haut, subkutanes Gewebe, Muskel und Arterienwand durchdringen. Unbewegtes Gewebe gibt die Schwingungen mit unveränderter Frequenz wieder zurück zum zweiten Metallplättchen in der Sonde, das als Empfänger dient (Abb. 1). Treffen die Schallwellen jedoch auf bewegte Strukturen, wie z.B. die pulsierende Arterienwand, so ändert sich die Frequenz des reflektierten Ultraschalls entsprechend der Schnelligkeit der Bewegung. Nähert sich die Arterie bei einer Pulswelle dem Empfänger, erhöht sich die Frequenz, während sich Entfernung vom Meßfühler in Frequenzabnahme zeigt. Diese Form der

Ultraschalldiagnostik beruht auf dem sog. Dopplereffekt. Der österreichische Physiker Christian Doppler beschrieb 1842 den nach ihm benannten Effekt. Bei einer relativen Bewegung zwischen Beobachter und Schallquelle wird im Fall gegenseitiger Annäherung von dem Beobachter eine höhere Frequenz, im Fall gegenseitiger Entfernung dagegen eine verminderte Frequenz wahrgenommen (Abb. 2). Zur Blutdruckmessung wird die Manschette etwa 30 mm Hg über den erwarteten systolischen Wert aufgepumpt und der Druck langsam wie bei der üblichen Auskultationsmethode verringert. Wenn der intraarterielle Druck erstmals den fallenden Manschettendruck übersteigt, öffnet sich die kollabierte Arterie mit hoher Geschwindigkeit und verursacht einen erkennbaren Anstieg in der reflektierten Ultraschallfrequenz.

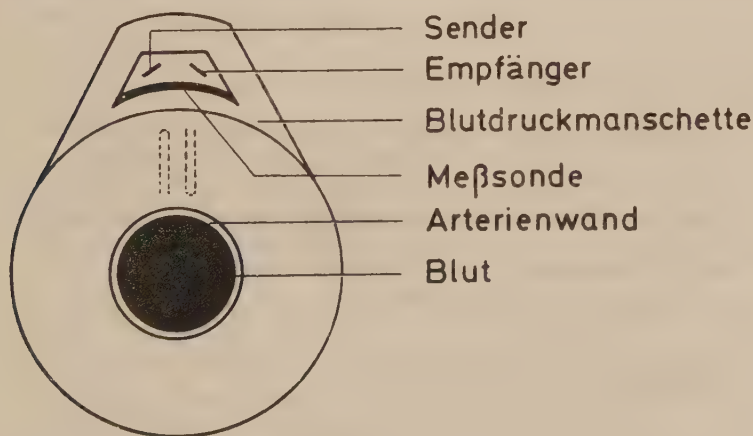
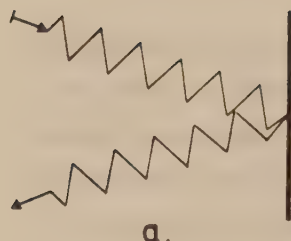
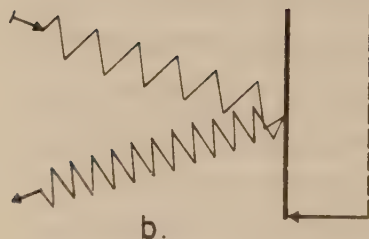


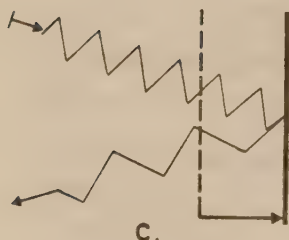
Abb. 1 Schematischer Querschnitt durch eine Extremität mit angelegter Blutdruckmanschette und Doppler Sonde



Stationärer Reflektor: Frequenz der ausgesandten Welle = Frequenz der empfangenen Welle.



Sich nähernder Reflektor: Frequenz der ausgesandten Welle kleiner als die der empfangenen Welle. Die reflektierte Welle wird durch Annäherung des Reflektors "komprimiert".



Sich entfernender Reflektor: Frequenz der ausgesandten Welle größer als die der empfangenen Welle. Die reflektierte Welle wird durch den sich entfernenden Reflektor "gedehnt".

Abb. 2 Prinzip des Doppler Effekts

Dieses Signal, das den Beginn des systolischen Druckes kennzeichnet, wird von der Sonde in der Manschette aufgenommen. Es wurden auch Doppler Ultraschallgeräte entwickelt, die nicht Arterienwandbewegung, sondern Blutfluß registrieren (z.B. Parks Ultrasonic Doppler Flow Detector). Die Methode konnte sich jedoch nicht durchsetzen, weil die bis jetzt verfügbaren Doppler-Signaldetektoren nicht empfindlich genug sind, durch Turbulenz im Blutgefäß erzeugte Frequenzänderungen zuverlässig auch bei kleinen Kindern zu erfassen. Vor allem bei Bestimmung des diastolischen Druckes erhält man viel zu hohe Werte, falls die Messung überhaupt gelingt (39, 73).

Die veränderte Frequenz kann in ein akustisches Signal transformiert oder auch phonographisch registriert werden. Ein Digitalanzeiger zeigt gleichzeitig die Druckhöhe in der Manschette an.

Im Bereich zwischen systolischem und diastolischem Druck entsteht bei jeder Pulswelle sowohl beim Öffnen als auch beim Schließen der Arterie ein Doppler Signal. Je näher der Manschettendruck dem diastolischen Druck im Gefäß kommt, desto näher rückt auch das zweite Signal im Herzzyklus an das erste der nächsten Pulswelle und fällt schließlich mit diesem zusammen, wenn die Arterie bei Beginn der Diastole nicht mehr kollabiert. Dies bedeutet Abnahme der Gefäßwandbewegung und damit Verrin-

gerung der registrierten Frequenzänderung. Die Qualität der über Lautsprecher gehörten Töne ändert sich vom deutlichen, harten Klopfen zum gedämpften, leisen Pochen, was die Festlegung des diastolischen Druckes ermöglicht. Der Zeitpunkt des völligen Verschwindens der Doppler Signale - entsprechend Phase V der Korotkoff-Töne - ist als Indikator nicht geeignet, da oft auch die Wandbewegung einer nicht komprimierten Arterie während einer Pulswelle einen leisen, tieffrequenten Ton verursachen kann. Solche Töne sind bis zum Nullpunkt hörbar.

Die Geräte zur Ultraschallblutdruckmessung arbeiten in Frequenzbereichen zwischen 2 und 8 Megahertz. Je höher die Frequenz der Schallwellen ist, desto leichter werden sie vom Gewebe reflektiert und vom Meßfühler empfangen. Die Eindringtiefe nimmt mit steigender Frequenz jedoch ab. Aufgrund dieser Überlegung empfehlen die Hersteller 2 MHz für Messungen bei Erwachsenen und größeren Kindern, 8 MHz bei Kleinkindern, Säuglingen und Neugeborenen, bei denen wegen der geringen Gewebsmasse über den Gefäßen kein großes Eindringvermögen nötig ist, aber zur genauen und empfindlichen Registrierung minimaler Bewegungen relativ kleiner Arterien hohe Frequenzen verlangt werden. Durch die Wahl verschiedener Frequenzen ist es nicht notwendig, die auf die Haut aufgestrahlte

Ultraschallenergie zu verstärken, so daß sie nie mehr als 50 m Watt pro cm^2 beträgt, und keinerlei unerwünschte biologische Nebenwirkungen zu befürchten sind.

Mit der in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Arteriosonde 1020 können Blutdruckwerte von 10 mm Hg bis über 300 mm Hg gemessen werden. Die Werte werden von einer Digitalanzeige abgelesen. Die Anzeige für den systolischen Druck leuchtet bei Überschreiten eines Manschetten-druckes von 5 mm Hg auf. Hört der Untersucher bei Beginn der Systole Doppler Signale, drückt er einen Knopf im Aufblasbalg, und der systolische Wert bleibt auf dem Monitor stehen; der weiter fallende Druck wird auf einer zweiten Anzeige registriert und kann wieder bei Erkennen der Diastole festgehalten werden. Ein Verschlusssystem verhindert eine vorzeitige, d.h. bei zu niedrigen Drucken stattfindende, Schallübertragung. Der Manschetten-druck muß auf über 40 mm Hg erhöht werden, bevor Wellen ausgesandt und Doppler Signale übertragen werden. Um unnötigen Batteriestromverbrauch zu verhindern, schaltet sich das Gerät bei 5 mm Hg Druck im Meßsystem automatisch wieder ab.

Es gibt unterschiedlich große Meßsonden für Neugeborene, Kleinkinder und Erwachsene. Werden sie mit der jeweils passenden Manschette verbunden, wählt das Gerät selbständig die richtige Frequenz.

Die Doppler Signale können in drei verschiedenen Lautstärken gehört werden. Das ist bei Neugeborenen, Patienten im Schock oder bei lauter Umgebung wichtig. Außerdem stehen Kopfhörer zur Verfügung, wenn andere Untersuchungen nicht gestört oder die Patienten nicht durch laute Geräusche belästigt oder erschreckt werden sollen.

Genauigkeit

Die Zuverlässigkeit und Genauigkeit der Doppler Methode wurde in zahlreichen Studien überprüft. Kemmerer (40) fand bei 10 Erwachsenen, daß mit Ultraschall ermittelte Blutdrucke systolisch durchschnittlich 0,5 mm Hg niedriger und diastolisch 1,2 mm Hg höher als direkt gemessene lagen. Besonderes Interesse galt der Blutdruckmessung bei Kindern, da bisher noch keine zufriedenstellende Genauigkeit mit indirekter Messung erreicht werden konnte. Poppers (73) bewies die große Empfindlichkeit der Doppler-Ultraschall-Technik. Er versuchte bei 12 Kindern im Alter von 2 Wochen bis 6 Jahren auskultatorisch Blutdruck zu messen. Während dies in vier Fällen nicht gelang, konnten bei allen Kindern ohne Schwierigkeiten mit Ultraschall Druckwerte bestimmt werden, die eng mit den gleichzeitig intraarteriell gemessenen korrelierten. Die weiteren Studien bestätigten die ersten Ergebnisse

(Tab. 1). Immer wieder ergaben sich Schwierigkeiten bei der Messung des diastolischen Drucks. Dies liegt zum einen an mangelnder Empfindlichkeit der gegenwärtig zur Verfügung stehenden Geräte, zum anderen an der Tatsache, daß wie bei jeder indirekten Methode auch bei der Doppler Technik das Festlegen des Diastolenbeginns mehr dem subjektiven Urteil des Untersuchers überlassen bleibt als es beim systolischen Wert der Fall ist. Aber auch die systolische Blutdruckbestimmung ist nicht immer einfach und eindeutig. In der vorliegenden Studie mit der Arteriosonde 1020 wurden manchmal bereits Signale bei Manschettendrucken weit oberhalb des systolischen Druckes festgestellt, die Doppler-Tönen glichen. Auch in früheren Arbeiten wurde darüber berichtet (77). Durch die störenden präsysstolischen Geräusche, die an Intensität zunehmen, wenn sich der Druck im Meßsystem dem intraarteriellen systolischen Druck nähert, ist es kaum möglich zu beurteilen, welche Signale wirklich die Systole kennzeichnen. In diesen Fällen können Fehler nur durch mehrmalige Messungen und geübte Untersucher vermieden werden. Der Grund für die Artefakte konnte noch nicht eindeutig angegeben werden. Da sie nur auftreten, wenn die Meßsonde innerhalb der Manschette angebracht wird (77), scheinen Pulsationen proximal der kompromierten Arterie vom empfindlichen Detektor fälschlicherweise aufgezeichnet zu werden. Vermutlich würden durch Geräte

mit außerhalb oder näher am distalen Ende der Manschette befestigtem Meßfühler diese Schwierigkeiten beseitigt werden.

Jede Bewegung im Gewebe, durch das Ultraschallwellen laufen, verursacht Frequenzänderungen im reflektierten Schall. Es ist daher verständlich, daß die Blutdruckmessung nur an ruhig liegenden Armen oder Beinen möglich ist. Muskelbewegungen erzeugen laute Geräusche, die die einzelnen Doppler-Signale vollständig überdecken. Ideale Bedingungen sind bei Säuglingen und kleinen Kindern manchmal nicht oder nur nach mehreren Versuchen erreichbar.

Trotz dieser Nachteile hat sich die Ultraschallmethode als die genaueste der indirekten Meßtechniken erwiesen, obwohl das Problem der exakten diastolischen Druckbestimmung immer noch nicht ganz gelöst wurde. Die Methode ist leicht zu erlernen und mit geringen Belästigungen und keinerlei Risiken für den Probanden verbunden. Zuverlässige Werte sind zu erhalten, wenn die Auskultationsmethode nicht anwendbar ist. Damit steht auch für epidemiologische Studien im Kleinkindesalter ein sehr gut geeignetes Gerät zur Verfügung.

Autor	Anzahl	Alter	Abweichung vom direkten Wert systolisch diastolisch (mm Hg)	Korrelations- koeffizient r systolisch r diastolisch
Kemmerer (40)	10	Erwachsene	- 0,3 + 1,2	-
Hochberg (34)	51	1 Tag - 6 Jahre	- 0,53 + 3,52	0,98
Hernandez (33)	13	4 Wch. - 14 Jahre	- -	0,95
Black (9)	28	Neugeborene	- 2,48 + 3,32	-
Poppers (73)	12	2 Wch. - 6 Jahre	- 1 + 3,3	0,98
Elseed (19)	22	1 - 11 Jahre	- 2,9 -	0,99
Dweck (18)	40	1 - 95 Stunden	- -	-
Whyte (106)	20	5 Tage - 9 Jahre	- 1,3 + 6,25	0,79
Reder (77)	47	1 Woche - 6 Jahre	- -	0,88
				0,83
				0,71

Tab. 1: Genauigkeit der Blutdruckmessung mit Doppler-Ultraschall-Geräten im Vergleich zu direkter intraarterieller Messung

Fehlerquellen bei der Blutdruckmessung

Um Blutdruckwerte richtig beurteilen und ihre Genauigkeit einschätzen zu können, ist es wichtig, die zahlreichen Störfaktoren bei der Messung zu kennen. Im einzelnen verursachen sie vielleicht nur geringe Abweichungen vom wahren Wert. Zusammengefaßt können sie aber zu beträchtlicher Ungenauigkeit führen und die Aussagekraft besonders epidemiologischer Untersuchungen schmälern.

Fehlerquellen im Meßgerät

Die verwendeten Geräte sollten regelmäßig auf ihre Funktion überprüft werden. Bei Quecksilbermanometern muß beachtet werden, daß der Meniskus der Quecksilbersäule bei luftleerer Manschette mit dem Nullpunkt der Meßskala übereinstimmt, und nötigenfalls Quecksilber nachgefüllt werden. Staub und oxidierte Metallpartikel im Glasröhrchen und ein verstopftes Luftloch an dessen oberem Ende führen ebenso wie undichte Ventile, die den Druck zu rasch ablassen, zu falschen Ergebnissen. Wichtig ist auch der senkrechte Stand der Quecksilbersäule. Membranmanometer müssen in kurzen Abständen gegen Quecksilbermanometer geeicht werden, da sie empfindlich gegen Erschütterungen, wie sie beim täglichen Gebrauch vorkommen, reagieren.

Die wichtigste Fehlerquelle bei der indirekten Blutdruckmessung liegt in der Benutzung für den jeweiligen Extremitätenumfang ungeeigneter Manschettengrößen. Dabei sind die Maße des aufblasbaren Manschettenteils ausschlaggebend. Zu breite Manschetten liefern falsch niedere, während zu schmale falsch hohe Werte ergeben, was Orma (68) als "Manschettchenhochdruck" beschrieb. Bei zu geringer Breite ist zur vollständigen Kompression der Arterien ein höherer Druck nötig. Ein längerer Gefäßabschnitt wird bei zu breiter Manschette zusammengepreßt. Dies führt zu verstärktem Strömungswiderstand, und die Puls-welle erreicht das distale Ende erst weit unterhalb des systolischen Drucks. In verschiedenen Empfehlungen wird vorgeschlagen Manschetten zu benutzen, deren Breite 20 % mehr als der Armdurchmesser beträgt. Dem entsprechen $1,2/\pi = 0,382$ oder etwa 40 % des Extremitätenumfangs. In der Praxis genügt es meist, sich an die Regel "Manschette bedeckt zwei Drittel der Oberarmlänge" zu halten (41).

Nach einem jüngeren Bericht der American Heart Association soll es ausreichen, wenn der aufblasbare Manschettenteil halb so lang wie der Extremitätenumfang ist, vorausgesetzt, er liegt genau über der Arterie (89). Andere Autoren halten eine Manschettenlänge gleich dem Umfang für erforderlich (94, 98). Burch (66) jedoch ist der

Ansicht, die Länge sei im Gegensatz zur Manschettenbreite vernachlässigbar und die Messung dadurch nicht beeinflusst. Wichtiger scheint das enge Anlegen der Manschette, damit nicht durch zu viel Luft die effektiv Druck ausübende Oberfläche verkleinert wird.

Fehler des Untersuchers

Die Zuverlässigkeit der Blutdruckmessung wird größer, wenn der Untersucher Zeit, Ruhe und Geduld aufwendet. Die Manschette soll möglichst rasch aufgepumpt werden. Zweckmäßigerweise palpiert man bei der auskultatorischen Messung den Puls. Beim Absenken des Manschetten-drucks können die Korotkoff-Töne manchmal verschwinden und bei niedrigeren Drucken wieder hörbar werden (auskultatorische Lücke). Unter Kontrolle des Pulses erhöht man anfangs den Druck sicher über den systolischen Wert und kann falsch niedrige Ergebnisse verhindern. Selbstverständlich muß zur Vermeidung des Parallaxeneffekts senkrecht auf die Meßskala gesehen werden. Bei den meisten Untersuchern zeigt sich die Tendenz Blutdruckwerte auf 10 mm Hg genau zu messen (66). Diese "Bevorzugung der 10" verhindern Geräte, deren Nullpunkt bei jeder Messung zufällig festgelegt und erst nach der Messung bekannt wird (110).

Will man Blutdruckwerte, die von verschiedenen Untersuchern erfaßt wurden, miteinander vergleichen, muß die oft beträchtliche Variabilität zwischen den einzelnen Beobachtern berücksichtigt werden. Wilcox (107) fand Unterschiede bis zu 10 mm Hg. Gemeinsames Messen und wiederholte gegenseitige Kontrollen sind deshalb unerläßlich. Es empfiehlt sich auch, erst den Mittelwert von wenigstens zwei oder besser drei Messungen als endgültiges Ergebnis gelten zu lassen.

Fehler durch den Probanden

Der arterielle Blutdruck des Menschen als Produkt aus Herzauswurfleistung und peripherem Gefäßwiderstand stellt keine fixe Größe dar, sondern ist erheblichen physiologischen Schwankungen unterworfen. Unter der Belastung des Alltags kommt es oft zu größeren Blutdruckanstiegen; während der Nachtruhe fällt der Druck bis zu 20 % unter wache Werte ab (44). Schmerz, Angst, Aufregung und andere psychische Einflüsse lassen ebenso wie körperliche Aktivität und erhöhte Körpertemperatur den Blutdruck ansteigen. Auch nach Mahlzeiten werden kurzfristig höhere Werte gemessen. Atemabhängige Schwankungen, sog. Hering-Traube-Wellen, sind wahrscheinlich Folge der Beeinflussung von zentralem Vasomotorenzentrum

und Herzsymphathikus durch die Atmung. Neugeborene zeigen in den ersten Wochen keine zirkadiane Rhythmik wie Erwachsene, ihr Blutdruck reagiert jedoch extrem empfindlich auf jede Änderung in ihrer Umgebung (27).

Die Blutdruckmessung sollte daher nur in ruhiger Umgebung und nach einigen Minuten stillen Sitzens oder Liegens durchgeführt werden. Erklärungen und Ablenkungen bauen vor allem bei Kindern Angst und Spannung ab. Da auch beim Gesunden Blutdruckunterschiede zwischen linkem und rechtem Arm vorkommen, empfiehlt es sich, beim ersten Mal an beiden Armen zu messen und später den Arm mit den höheren Drucken zu benutzen (41). Die Blutdruckmessung wird aber erst durch mehrmalige Bestimmung unter annähernd gleichen Bedingungen sinnvoll. Ein einzelner Wert sagt über das Blutdruckverhalten eines Menschen nur wenig aus.

Eine Übersicht über verschiedene Meßreihen ist in Tabelle 2 zusammengestellt. Unterschiedliche Geräte und Meßbedingungen, nicht übereinstimmendes Alter der Kinder und manchmal ziemlich kleine Kollektive sind wohl eine Erklärung für die Abweichungen.

Tab. 2: Blutdruckmessungen an reifen Neugeborenen

Autor	Probanden- zahl	Alter (Tage)	Meßmethode	syst-Blutdruck (mm Hg $\pm$ SD)	diast. Blutdruck (mm Hg $\pm$ SD)
Holland (35)	54	3	Palpation	72	-
Goodman (25)	40	3 5	Photozell- oszillometer	72 82	-
Moss (65)	74	0 - 3	Intraart. Katheter	72 $\pm$ 10	47 $\pm$ 7
Levison (46)	15	3	Plethysmograph	71 $\pm$ 6 76 $\pm$ 10	- -
Hennekens (32)	43	2	Arteriosonde	78,0 $\pm$ 8,0	53,8 $\pm$ 8,2
Schachter (83)	136	3	Arteriosonde	74,3	-
deSwiet (14)	469	4 - 6	Parks-Doppler- Sonde	70,7 $\pm$ 0,3	-
Lee (44)	144	2 - 4	Arteriosonde	73,3 $\pm$ 9,5	45,8 $\pm$ 8,4
Linderkamp (47)	66	0 - 6	Plethysmograph	65,3 $\pm$ 15	-

Bedeutung genetischer Faktoren für den Blutdruck

Bereits vor Jahrhunderten beobachteten Ärzte familiär gehäuftes Auftreten von Krankheiten, die als typische Komplikationen zu hohem Blutdruck gelten. 1781 beschrieb Morgagni (61) fünf Familien, deren Mitglieder auffallend oft an Apoplex starben und nahm genetische Einflüsse als Ursache an. Seit etwa 100 Jahren stehen nun einfache und zuverlässige Methoden zur Blutdruckmessung zur Verfügung, und in zahlreichen Studien wurden immer wieder neue Beweise für die Bedeutung hereditärer Faktoren erbracht. Sie stützten sich auf Beobachtungen im Tierexperiment mit Analogieschlüssen auf den Menschen, Zwillingsforschung und Vergleichsstudien in Familien normo- und hypertensiver Kontrollpersonen.

Tierexperimente

Sich spontan entwickelnde Hypertonie wurde bei Ratten beobachtet (3), die Blutdruckwerte ähnlich denen des Menschen haben, und daher Vergleiche und Rückschlüsse gerechtfertigt erscheinen lassen. Zahlreiche Rattenstämme mit unterschiedlichen pathogenetischen und pathophysiologischen Voraussetzungen bieten wegen der

schnellen Generationsfolge und relativ kurzen Lebenszeit gute Bedingungen für die Untersuchung genetischer Einflüsse. Bei verschiedenen spontan hypertensiven Rattenstämmen (SHR) ergab sich eine erstaunliche Parallelität zur menschlichen Hypertonie. So ist z.B. bei der Ratte mit Hilfe von Kochsalz eine Hypertonie zu induzieren oder zu verstärken (97). Bei einem anderen SHR-Stamm wurde - ähnlich wie bei der menschlichen essentiellen Hypertonie - nach NaCl-Belastung eine gegenüber einem nicht hypertensiven Vergleichskollektiv erhöhte Natriuresis beobachtet (108). Okamoto et al. (67) entwickelten einen Stamm mit erhöhter Apoplexanfälligkeit. Mit klassischen quantitativen Genanalysen (76) stellte man bei salzempfindlichen Ratten fest, daß die den Blutdruck regulierenden Gene auf nur wenigen, wahrscheinlich zwei bis vier Genorten lokalisiert waren. Besonders interessant war die Identifizierung eines kodominant vererbten Genorts mit zwei Allelen, die die Ausscheidung von 18-Hydroxycorticosteron (18-OH-DOC) kontrollierten: 16 % des Blutdruckunterschiedes zwischen NaCl empfindlichen und gegenüber Kochsalz widerstandsfähigen Ratten schrieben die Autoren diesem Gen zu.

Zwillingsforschung

Das Prinzip der Zwillingsforschung beruht auf der Erbgleichheit der Partner eines eineiigen (EZ) und der Erbverschiedenheit der Partner eines zweieiigen Zwillingspaares (ZZ). Verschiedene Kombinationsmöglichkeiten und Vergleiche von erbgleichen und erbverschiedenen Zwillingen, zusammen und getrennt aufgewachsen, bieten die Chance, Erb- und Umwelteinflüsse bis zu einem gewissen Grad auseinanderhalten zu können. Überspitzt gesagt, müssen die Variationen eines quantitativen Merkmals wie des Blutdrucks zwischen EZ ausschließlich umweltbedingt sein; zwischen ZZ können sie durch Umwelt oder Anlage bedingt sein. Unterschiede, die ZZ in gleicher Umwelt aufweisen, müssen auf den unterschiedlichen Genotyp zurückzuführen sein. Läßt sich kein Unterschied im Konkordanz-Diskordanz-Grad eines Merkmals bei EZ und ZZ feststellen, so ist die beobachtete Variation umweltbedingt.

Aufgrund dieser Überlegungen wurde in verschiedenen Zwillingsstudien der Grad der Erbllichkeit des Blutdrucks festgelegt. Es wurde beobachtet, daß die mittleren absoluten Differenzen im systolischen Blutdruck bei EZ deutlich kleiner als bei ZZ waren (105, 52). McIlhany et al. (57) bestätigten vor kurzem diese Ergebnisse bei 200 7 - 20jährigen normotensiven Zwillingspaaren. Nach

den Schätzungen Barcals (6), der normo- und hypertensive Zwillingspaare untersuchte, ist der systolische Blutdruck bei Zwillingen mit essentieller Hypertonie zu 77 % von genetischen Einflüssen abhängig. Eine untergeordnete Rolle der Umwelt nahm auch Stocks (90) aufgrund größerer Korrelationskoeffizienten bei EZ als ZZ an. Eine Studie an einem größeren Kollektiv erwachsener männlicher Zwillingspaare (250 EZ und 264 ZZ) ergab für den im Genotyp gleichen Bruder eines Patienten mit Hypertonie im Vergleich zu genotypisch verschiedenen Geschwistern ein dreifach höheres Risiko, auch an Hypertonie zu erkranken (21).

Im Widerspruch dazu stehen andere Studien (16, 69), nach deren Angaben die Umwelt eine deutlich größere Rolle bei der Genese der Hypertonie spielt; ein Einfluß genetischer Faktoren bei der Kontrolle des Blutdrucks erschien in diesen Studien gering und ohne größere klinische Bedeutung.

Die Familien monozygoter Zwillinge bieten besondere verwandtschaftliche Beziehungen. Es gibt Mitglieder, die alle, die Hälfte, ein Viertel und keine Gene gemeinsam haben. Kinder eineiiger Zwillinge stimmen in der Hälfte ihres Genotyps überein, sind also wie Geschwister, wachsen jedoch in verschiedenen Haushalten auf. Nach den Daten einer Blutdruckstudie in den Familien

von 152 EZ war die Ähnlichkeit zwischen Nefte oder Nichte und Onkel oder Tante genauso groß wie zwischen Kind und Eltern (80). Unterschiedliche Umweltbedingungen hätten danach keine besondere Bedeutung. Dabei sollte aber nicht vergessen werden, daß in Familien naher Verwandter trotz räumlicher Entfernung durch nur geringfügige Abweichungen in der Lebensweise, z.B. in Eß-, Trink-, Rauchgewohnheiten, Erziehungsmaßnahmen, Berufs- und Freizeitgestaltung, ein fast identisches soziales, psychisches und physisches Umfeld geschaffen sein kann.

Familienforschung

Bereits um die Jahrhundertwende erschienen Berichte über Familien, in denen sich gehäuftes Auftreten von Hypertonie durch drei und mehr Generationen verfolgen ließ (78, 81). Weitz (104) erforschte die Familienanamnese von 82 Hypertonikern und entdeckte, daß in der überwiegenden Mehrzahl aller Probanden wenigstens bei einem Elternteil hoher Blutdruck vorhanden war. Etwa die Hälfte der Geschwister war ebenfalls erkrankt. Bei kaum einem Aspekt in der Hochdruckforschung wurden gegensätzlichere Meinungen vertreten als in der Frage des Erbgangs und der Blutdruckverteilung in der Bevölkerung. Zu Beginn nahm man einen einfach dominanten Erbgang

ohne exogene Bedingtheit der Hypertonie an (62, 72, 104). Dieser qualitativen Ein-Gen-Hypothese stehen jedoch Arbeiten gegenüber, die Blutdruckähnlichkeiten zwischen Verwandten mit quantitativer, multifaktorieller Vererbung erklärten (59, 71). Als Beweis eines monogenen Erbgangs wurden die Ergebnisse von Blutdruckmessungen bei Geschwistern von Hypertonikern aufgeführt. Die Werte zeigten angeblich eine zweigipfelige Verteilung, bei der durch Trennungslinien bei 160 mm Hg systolisch und 90 mm Hg diastolisch ein normo- und ein hypertensives Kollektiv voneinander unterschieden werden konnten (104). Doch auch bei Annahme einer trimodalen Blutdruckverteilung (72) - ein Gen mit unvollständiger Penetranz ruft in homozygoter Form schwere Hypertonie, in heterozygoter Form leichte Blutdruckerhöhungen hervor - konnte die Ein-Gen-Hypothese nicht aufrechterhalten werden. In einer Population von 1989 Industriearbeitern im Alter von 40 - 53 Jahren war sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck entsprechend einer Gauss-Kurve annähernd normal verteilt mit Gipfeln bei 140 mm Hg und 80 mm Hg (70). Zu hohe Blutdruckwerte stellen das positive Ende der Verteilung des quantitativen Merkmals Blutdruck und keine qualitative, klar vom Normalen abgrenzbare Erkrankung dar. Die kontinuierliche, quantitative Variabilität ist ein wichtiger Hinweis für die multifaktoriell bedingte Entstehung der essentiellen Hypertonie.

bis zu hypertensiven Werten, nicht signifikant. Nur bei den höchsten Werten nahm die Ähnlichkeit ab (59). Dies könnte bedeuten, daß bei Patienten mit schwerer Hypertonie der genetische Einfluß zugunsten anderer, vielleicht umweltbedingter Faktoren zurückgeht.

Miall (59) benutzte die durchschnittlichen Regressionskoeffizienten von 0,287 für systolischen und 0,224 für diastolischen Druck, um den familiär bedingten Anteil der Beziehungen 1. Grades, bestehend aus Vererbung und gemeinsam erlebten Umweltfaktoren, abzugrenzen. Bei vollständiger polygener Vererbung des Blutdruckverhaltens ohne dominante Gene müßte der Regressionskoeffizient bei Verwandten 1. Grades, die sich in der Hälfte ihrer Gene gleichen, entsprechend 0,5 sein. Die restlichen 50 % im Blutdruckverhalten können nicht sicher vorausgesagt werden, da jeweils ein Allel der elterlichen Genpaare zufällig weitergegeben wird. Das Bestimmtheitsmaß, das Quadrat des Regressionskoeffizienten, gibt an, wieweit die Variabilität eines Merkmals - in diesem Fall des Blutdruckverhaltens - von der Variabilität eines weiteren Merkmals abhängt. Das Quadrat des Regressionskoeffizienten, 0,082 bzw. 0,050, gibt den Einfluß nur eines Elternteils wieder. Beiden Eltern entspricht also ein Bestimmtheitsmaß von 0,164 und 0,101. Da aber, wie oben erklärt, nur die Hälfte des Blutdruckverhaltens durch polygene Vererbung festgelegt wird, muß man diese Zahl verdoppeln. Demnach sind in der Untersuchung Mialls 32,8 % des systolischen und 20,1 % des diastolischen Blutdrucks durch die Eltern bestimmt. Die restlichen 67,5 % und 79,9 % können nur durch nicht familiär bedingte Faktoren erklärt werden.

Diese Ergebnisse scheinen in Widerspruch zu den Studien

an Zwillingen zu stehen, bei denen der vererbte Anteil im Blutdruckverhalten auf über 60 % geschätzt wurde. Dabei sollte jedoch berücksichtigt werden, daß sowohl eineiige, als auch zweieiige Zwillinge meist in ähnlicherer Umgebung als im Alter unterschiedliche Geschwister aufwachsen. Daher könnten Daten der Zwillingsforschung den Effekt gemeinsamer Lebensbedingungen beinhalten und so zur Überschätzung erblicher Faktoren führen, wodurch die Diskrepanzen zwischen den einzelnen Arbeiten erklärt würden. Die Ein-Gen-Hypothese wurde auch von Thomas (96) und Miyao (60) widerlegt. Sie teilten ihre Kollektive in drei Gruppen ein: Probanden, deren beide Eltern (A), bei denen ein Elternteil (B) oder weder Vater noch Mutter (C) an Hypertonie erkrankt waren. Die Prävalenzraten an essentieller Hypertonie glichen in beiden Studien nicht annähernd den theoretisch erwarteten Zahlen für einen dominanten oder rezessiven Erbgang mit einem Gen.

Ähnlichkeiten im Druckverhalten bei Blutsverwandten sind wohl das Ergebnis von Erbanlage und Umwelt. Die Beobachtung von Ehepaaren ermöglicht den Vergleich von Personen mit fast identischen Lebensbedingungen und einem Minimum an gleichen genetischen Strukturen. Bei einem kumulativen Einfluß der Umwelt müßte sich bei Ehepaaren eine mit der Zeit zunehmende Ähnlichkeit zeigen.

Die vorliegenden Daten sind jedoch widersprüchlich. Während Gearing (22) und Schull (87) keine Beziehung feststellen konnten, berichtete Chazan (10) von einer schwach positiven Blutdruckkorrelation bei genetisch nicht verwandten, aber zusammen lebenden Personen. Vor allem bei Ehepaaren mit Frauen im Alter zwischen 50 und 60 Jahren werden die Einflüsse jahrelanger gemeinsamer Lebensweisen erkennbar (30). Das Verschwinden der Konkordanzraten im höheren Alter erklären die Autoren mit der größeren Mortalitätsrate hypertensiver Männer. Dies führe dazu, daß weniger Paare, bei denen beide Partner an Hypertonie leiden, also hohe Übereinstimmung zeigen, in der Studie erfaßt würden. Ein ungewöhnlich großer Korrelationskoeffizient von 0,30 zwischen Ehepartnern wurde in Zwillingsuntersuchungen ermittelt (80). Da aber die Übereinstimmung mit dem Ehepartner des Zwillingsbruders oder der Zwillingschwester fast identisch war ($r = 0,27$), schrieb man sie nicht allein gemeinsamen Lebensweisen zu. Es scheint denkbar, daß soziale oder morphologische Faktoren, die in der Partnerwahl eine wichtige Rolle spielen, sich auch auf den Blutdruck auswirken. Es könnte die Tendenz bestehen, Partner zu wählen, die sowohl in Alter, Rasse, sozialem Status und Charaktereigenschaften als auch im Aussehen, z.B. Größe und Gewicht der eigenen Person entsprechen. Alle diese

Merkmale verursachen vielleicht die Blutdruckähnlichkeit bei Ehepaaren, ohne daß identische Umwelt nötig wäre.

In den meisten der bis jetzt erwähnten Studien waren die Probanden älter als 15 Jahre. Dabei blieb unberücksichtigt, zu welchem Zeitpunkt signifikante RR-Korrelationen zwischen nahen Verwandten erstmals nachweisbar werden. Die für eine Blutdruckerhöhung verantwortlichen Faktoren sind vermutlich schon Jahre oder Jahrzehnte vor Auftreten klinischer Symptome vorhanden. Daher ist die Voraussetzung für eine anzustrebende Prävention die frühestmögliche Identifizierung des Personenkreises mit erhöhtem Risiko für eine spätere Erkrankung. Zinner (112) konnte bei Kindern bereits im Alter von 2 Jahren ähnliches Blutdruckverhalten wie bei ihren Eltern und Geschwistern zeigen. Sowohl systolischer als auch diastolischer Druck wichen innerhalb der Familien weniger voneinander ab als zwischen nicht verwandten Personen. Diese Abhängigkeit bestand über die ganze Spannbreite der Blutdruckwerte. Es konnte dabei aber nicht unterschieden werden, zu welchem Grad die familiären Ähnlichkeiten auf den Einfluß identischer Gene oder auf die gleiche Umwelt zurückzuführen sind. Familien mit wenigstens einem adoptierten Kind bieten die Möglichkeit, beide Faktoren auseinanderzuhalten. Adoptierte Kinder sind im selben Haushalt den gleichen Lebensbedingungen

ausgesetzt wie natürliche, zeigen aber im Genotyp keinerlei Übereinstimmung mit ihren Eltern. Dieses Modell wurde in der Montrealer Adoptionsstudie bei 553 adoptierten und 256 natürlichen Kindern und deren Eltern erfolgreich angewendet (8). Die Blutdruckkorrelationen zwischen Eltern und genetisch verwandten Kindern bestätigten frühere Ergebnisse ($r = 0,32$ systolisch und $r = 0,37$ diastolisch, $p < 0.001$). Zwischen den adoptierten Kindern und ihren Eltern war keine signifikante Abhängigkeit nachweisbar. In den Familien mit mehr als einem adoptierten oder natürlichen Kind ergab sich bei Geschwistervergleichen wiederum nur für im Genotyp Verwandte eine positive Korrelation. Die adoptierten Kinder waren zwar im Durchschnitt etwas jünger und damit nicht so lange den gemeinsamen Umweltfaktoren in den jeweiligen Familien ausgesetzt wie ihre Geschwister, aber die Korrelationskoeffizienten für die verschiedenen Altersgruppen waren fast identisch. Auch nach Jahren in gleicher Umgebung nahm die Ähnlichkeit zwischen adoptierten Kindern und ihren Eltern und Geschwistern nicht zu.

Mit der Entwicklung neuer Blutdruckmeßgeräte für das Säuglingsalter war das Auftreten familiärer Blutdruckhäufung bereits bei Säuglingen erkennbar (32). Einige Untersucher haben versucht, eine Eltern-Kind-Korrelation in den ersten Lebenstagen aufzustellen. Lee (44)

fand eine schwache, aber signifikante Beziehung zwischen Mutter und Kind zwei bis vier Tage nach der Geburt für den diastolischen Blutdruck. Bei Schachter (83) korrelierten die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der Mütter am 3. Tag post partum mit den männlichen, nicht aber den weiblichen Neugeborenen. Dagegen stehen die Angaben von deSwiet (14), der bei 2000 Kindern erst im Alter von 6 Monaten eine positive Korrelation zum Blutdruck der Mutter und mit einem Jahr zum Vater feststellte. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse aus den aufgeführten epidemiologischen Studien zusammengefaßt.

Tab. 3: Epidemiologische Untersuchungen zur genetischen Beeinflussung des Blutdrucks

a) Blutdruckkorrelationen zwischen Eltern und Kindern

Autor	Anzahl (Paare)	Alter (Jahre)	Korrelationskoeffizient	
			r systolisch	r diastolisch
Miall (59)	612	5	0,24 p<0,001	0,18 p<0,001
Hayes (30)	545	40	0,13 p<0,001	0,14 p<0,001
Zinner (112)	176	2 - 14	0,16 p<0,05	0,17 p<0,05
Biron (8)	140	1 - 21	0,32 p<0,001	0,37 p<0,001
Rose (80)	610	4	0,26 p<0,001	-
Miyao (60)	542	-	0,24 p<0,001	-

b) Blutdruckkorrelationen zwischen Geschwistern

Autor	Anzahl (Paare)	Alter (Jahre)	Korrelationskoeffizient	
			r systolisch	r diastolisch
Miall (59)	-	5 - 79	0,33	0,27
Hayes (30)	545	40-74	0,20 $p < 0,001$	0,17 $p < 0,001$
Zinner 1971 (112)	721	2 - 14	0,34 $p < 0,001$	0,32 $p < 0,001$
Zinner 1975 (116)	609	5 - 17	0,21 $p < 0,001$	0,14 $p < 0,001$
Zinner 1977 (113)	485	6 - 18	0,28 $p < 0,001$	-
Biron (8)	80	1 - 21	0,28 $p < 0,05$	0,29 $p < 0,05$
Hennekens (32)	43	1 Mon - 14 Jahre	0,21 $p < 0,05$	0,17 n.s.
Miyao (60)	-	-	0,28	-
Rose (80)	188	4	0,23 $p < 0,01$	-

c) Blutdruckkorrelationen zwischen Müttern und Kindern

Autor	Anzahl (Paare)	Alter (Jahre)	Korrelationskoeffizient	
			r systolisch	r diastolisch
Johnson (37)	88 o	0 - 4 J.	0,12 n.s.	0,06 n.s.
	175	0 - 4 J.	0,13 $p < 0,05$	0,09 n.s.
Biron (8)	325	1 - 21 J.	0,10 $p < 0,05$	0,10 $p < 0,05$
Lee (44)	208	2 - 4 T.	0,08 n.s.	0,13 $p < 0,01$
Schachter (83)	104 o	2 Tage	0,37 $p < 0,01$	0,28 $p < 0,02$
Kaas Ibsen (38)	48	5 Tage	0,54 $p < 0,001$	0,37 $p < 0,01$

Population, Materialien und Methoden

Population

Die Untersuchung wurde zwischen Januar und August 1978 in der I. Frauenklinik der Universität München durchgeführt. Von den in diesem Zeitraum geborenen Kindern waren 206 für diese Studie geeignet. Die Geburt hatte nach einer Schwangerschaftsdauer von mindestens 37 Wochen stattgefunden und keines der Kinder wog weniger als 2 500 g. Nur Neugeborene, die nach der Geburt (Apgar-Werte 8 - 10) und in den ersten Lebenstagen keinerlei Krankheitszeichen aufwiesen und mit keinen Medikamenten behandelt wurden, wurden in das Kollektiv aufgenommen. Um durch mögliche ethnische Unterschiede nicht Interpretationsschwierigkeiten bei der Datenanalyse entstehen zu lassen, kamen nur Kinder deutscher Eltern zur Untersuchung. Damit ging man gleichzeitig Sprachschwierigkeiten aus dem Weg, da auch bei den Müttern Blutdruck gemessen und von ihnen anamnestische Daten erfragt wurden. Erkrankungen der Mütter, die erhöhten Blutdruck verursachen können, wie Hyperthyreose, Diabetes, Glomerulo- und Pyelonephritiden oder nachgewiesene urologische Fehlbildungen führten ebenso wie bereits vorhandene sekundäre Hypertonien zum Ausschluß. Es schien unnötig, Frauen, die wegen vorzeitigen Wehenbeginns Tokolytika

(Muskelrelaxantien oder β_2 -Mimetica) erhalten hatten, nicht in das Kollektiv einzubeziehen. Medikamente, die zum Teil auf Wunsch gegeben wurden, wie Schmerzmittel oder Laxantien, konnten nicht berücksichtigt werden, da hier die Krankenblattangaben sich öfters als unzuverlässig erwiesen. Diese Untersuchung stellt den Beginn einer geplanten Langzeitstudie dar. Die Kinder und deren Familien sollen in kurzen Abständen in ihrer gewohnten Umgebung weiter untersucht werden. Deshalb wählte man nur Familien aus, die in oder in der näheren Umgebung von München wohnen, um bei späteren Studien den Untersuchern lange Anfahrtswege zu ersparen. Alle nach Aus-schluß der oben genannten Kriterien in Frage kommenden Mütter wurden über die Art der Untersuchung informiert und im Falle der Zustimmung in die Studie aufgenommen. Elf Mütter lehnten die Mitarbeit ab.

Materialien

Zur Blutdruckmessung bei den Neugeborenen wurde ein Doppler-Ultraschall-Gerät (Arteriosonde 1020, Roche Medical Electronics) verwendet. Die für dieses Alter vom Hersteller vorgeschlagene Manschettenbreite von 4 cm stimmte mit den oben erwähnten Empfehlungen überein. Mit einer Länge von 10 cm bedeckte der luftgefüllte

Manschettenteil bei allen Kindern den gesamten Oberarm. Die weichen Plastikmanschetten waren abwaschbar und konnten ausgewechselt werden. Sie erfüllten damit die hygienischen Bedingungen, die für ihren Gebrauch auf einer Neugeborenenabteilung gefordert wurden. Auch die 0,5 x 2 cm große Meßsonde, die mittels Druckknöpfen auf den Manschetten befestigt wurde, war leicht zu reinigen. Mit ihrer Anwendung wurde gleichzeitig eine Ultraschallfrequenz von 8 MHz gewählt.

Um nicht durch laute Geräusche die Babies zu wecken und andere Arbeiten auf der Station zu stören, wurden Kopfhörer zur Registrierung der Doppler Signale benutzt.

Bei den Müttern kam ein Standardquecksilbermanometer mit einer Skaleneinteilung auf 2 mm Hg genau zur Anwendung. Bei allen Messungen wurde eine Manschettenbreite von 12 cm und eine Länge von 30 cm beibehalten.

Methoden

Die Blutdruckmessung bei Neugeborenen stellten den Untersuchenden vor zwei Probleme. Einerseits wollte man so oft wie möglich in ungestörter Umgebung messen, um nicht nur Zufallsbefunde zu erheben, sondern Werte zu erhalten, die den Blutdruck des jeweiligen Kindes zu-

verlässig charakterisierten; andererseits durfte aber der reibungslose Ablauf der Routinearbeiten auf der Säuglingsstation nicht behindert werden. Der gewählte Untersuchungsablauf (s.u.) stellt also einen Kompromiß dar.

Die Säuglinge wurden am 3. und 5. Lebenstag untersucht (Alter 49 - 72 Stunden bzw. 97 - 120 Stunden). Diese Zeiten wurden gewählt, weil gleichzeitig Urin der Babies gesammelt werden sollte, um mögliche den Blutdruck beeinflussende Parameter zu messen. Am 3. Tag stand zum ersten Mal genügend Urin zur Verfügung. Der 5. Tag war meist der letzte Tag der Kinder im Krankenhaus.

An beiden Tagen wurde der Blutdruck dreimal - um 7, 12 und 18 Uhr - unter gleichen Bedingungen gemessen. Da der Blutdruck während jeder Mahlzeit und noch etwa 15 Minuten danach, aber auch bei unruhigen, hungrigen Kindern weit über den Ruhewert erhöht ist (27), wurden die Untersuchungen mindestens eine halbe Stunde, meist aber ein bis zwei Stunden nach jeder Fütterung am auf dem Rücken liegenden Säugling durchgeführt. Nach Palpation der Arteria brachialis wurden die mit Kontaktgel bestrichene Meßsonde und die Manschette am rechten Oberarm befestigt. Zur Wiedergabe der Doppler Signale wurde die größte Lautstärke gewählt. Damit war die exakte Messung auch bei minimalen Arterienwandbewegungen ge-

währleistet. Der Mittelwert von drei, jeweils im Abstand von einigen Minuten gemessenen Drucken, wurde notiert. Die Werte durften nicht mehr als 5 mm Hg differieren; sonst wurde so lange gemessen, bis dieses Kriterium erfüllt war. Angaben über Geburtsverlauf, Gewicht, Länge und Ernährung wurden den Geburtsjournalen entnommen. Um Fehler durch unterschiedliche Meßmethodik zu verhindern, untersuchten zwei Beobachter zu Beginn der Studie jedes Kind gemeinsam und überprüften die Übereinstimmung später in kurzen Abständen durch gegenseitige Kontrollen.

Das Einverständnis der Mütter wurde am 2. Tag post partum eingeholt. Die Untersucher erklärten ihnen Ablauf und Ziel der Studie, gleichzeitig befragten sie die Mütter mit Hilfe von Fragebögen über Schwangerschaftsverlauf, Medikamenteneinnahme und Erkrankungen an essentieller Hypertonie bei nahen Verwandten. Weitere Informationen lieferten die zur Verfügung gestellten Krankenblätter.

Der Blutdruck wurde an den nächsten drei Tagen jeweils zur gleichen Zeit bestimmt. Bei allen Frauen wurde im Liegen gemessen, nachdem sie sich mindestens 5 Minuten ausgeruht hatten. Phase I der Korotkoff-Töne gab den systolischen, Phase IV den diastolischen Druck an. Zum Zeitpunkt der Messung waren dem Untersucher Blutdruckwerte des dazugehörigen Kindes nicht bekannt.

Statistische Berechnungen

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurden der WILCOXON-Test für gepaarte Meßwerte und der Student-t-Test für abhängige und unabhängige Stichproben angewendet. Abhängigkeit zweier gemessener Parameter wurde mit Regressions- und Korrelationskoeffizienten dargestellt.

Ergebnisse

Von den 206 Neugeborenen, deren Blutdruck am dritten und fünften postpartalen Tag (Alter zwischen 49 und 72, bzw. 97 und 120 Stunden) mittels eines Doppler-Ultraschallgerätes (Arteriosonde 1020) gemessen wurde, waren 110 Knaben und 96 Mädchen; darunter befanden sich zwei männliche Zwillingspaare. Der mittlere systolische Blutdruck der schlafenden Kinder betrug am 3. Lebenstag $71,7 \pm 6,0$ (SD) mm Hg mit einer Spannweite von 59 mm Hg bis 92 mm Hg (Abb. 3). Der diastolische Druck lag bei $42,7 \pm 5,4$ mm Hg mit Werten zwischen 30 und 61 mm Hg (Abb. 4). Sowohl für den systolischen, als auch den diastolischen Druck fand sich kein statistisch gesicherter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Säuglingen ($71,4 \pm 5,7$ (SD) mm Hg für Knaben und $72,0 \pm 6,5$ (SD) mm Hg für Mädchen bzw. $41,7 \pm 4,9$ (SD) mm Hg und $43,7 \pm 5,0$ (SD) mm Hg).

Bis zum 5. Lebenstag stieg der systolische Blutdruck signifikant auf $74,5 \pm 6,2$ (SD) mm Hg ($p < 0,001$) an, wiederum ohne Unterschied zwischen den Geschlechtern, während sich der diastolische Druck mit $43,0 \pm 6,5$ (SD) mm Hg nicht änderte (Abb. 7). Auch an diesem Tag waren die Werte annähernd normal verteilt (Abb. 5 u. 6), so daß bei den weiteren statischen Auswertungen auf logarithmische Transformationen verzichtet werden konnte. In Tabelle 4 sind die einzelnen Ergebnisse zusammengefaßt.

Wie empfindlich sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck Neugeborener auf Änderungen im Bewußtsein reagiert, zeigt Abbildung 8. Wache Kinder, die die Augen geöffnet hatten und sich bewegten, hatten im Vergleich zu ihren Ruhewerten deutlich höhere Drucke ($p < 0,001$ im Wilcoxon Paardifferenztest).

Eine weitere Steigerung bewirkte das Saugen bei Kindern, die zur Beruhigung einen Schnuller erhalten hatten (Tab. 5).

Es wäre denkbar, daß Geburtsverlauf und dabei verwendete Medikamente auch einen Einfluß auf den kindlichen Blutdruck ausüben. In dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv konnte jedoch kein Unterschied zwischen Kindern, die spontan, durch Vakuumextraktion oder mittels Kaiserschnitt geboren worden waren, gefunden werden.

Ebenso bleibt die Ernährung ohne Einfluß. Kinder, die gestillt wurden, verhielten sich im Blutdruck nicht anders als mit künstlicher Nahrung gefütterte Säuglinge. Der Blutdruck der 19 Kinder, die keine Muttermilch erhielten, betrug am 3. Tag im Durchschnitt $71,8 \pm 5,4$ (SD) mm Hg systolisch und $42,0 \pm 5,1$ (SD) mm Hg diastolisch. Am fünften Tag wurden Werte von $74,7 \pm 6,3$ (SD) mm Hg und $43,3 \pm 6,0$ (SD) mm Hg gemessen.

Die untersuchten Neugeborenen hatten ein durchschnittliches Geburtsgewicht von $3\,390 \pm 440$ (SD) g bei einer Länge von 52 ± 2 (SD) cm. Kinder mit höherem Geburtsgewicht tendierten zu höheren Blutdruckwerten. Besonders der systolische Blutdruck korrelierte mit dem Gewicht ($r = 0,33$ am 3. und $r = 0,24$ am 5. Tag; $p < 0,001$). Diese Tendenz war ebenso, wenn auch etwas schwächer, für den diastolischen Blutdruck nachweisbar ($r = 0,20$ bzw. $r = 0,21$; $p < 0,01$). Keine Korrelation konnte jedoch für Körperlänge und Blutdruck gefunden werden.

42 % der Probanden stammten aus Familien, in denen bei Verwandten 1. oder 2. Grades Hypertonie bekannt war. Wurde nun das Kollektiv der Neugeborenen in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne familiär bekannte Hypertonie unterteilt, kam man zu dem erstaunlichen Ergebnis, daß schon in diesem frühen Alter ein deutlicher Unterschied im Blutdruckverhalten besteht. Systolischer und zum Teil diastolischer Druck lagen bei genetisch belasteten Kindern bei höheren Werten (Tab. 6).

Die Mütter der ausgewählten Säuglinge wurden am 3., 4. und 5. Tag post partum untersucht. Diese drei, an jedem Tag zur gleichen Zeit und im Liegen ermittelten Blutdruckwerte wurden zur Auswertung zu einem Wert zusammengefaßt. Der Blutdruck der Wöchnerinnen lag im Durchschnitt

bei systolisch $116,8 \pm 8,7$ (SD) mm Hg und diastolisch $75,0 \pm 8,0$ (SD) mm Hg. Die systolischen Werte schwankten zwischen 155 und 100 mm Hg, die diastolischen zwischen 56 und 105 mm Hg.

Das Alter der Mütter lag zwischen 16 und 43 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 27,0 Jahre.

Das Hauptziel dieser Studie war die Erforschung der möglichen Zusammenhänge im Blutdruckverhalten zwischen Neugeborenen und ihren Müttern. Bereits am 3. Tag konnte eine schwache, aber signifikante ($r = 0,17$; $p < 0,05$) Beziehung zwischen dem mütterlichen und kindlichen Blutdruck nachgewiesen werden, die auch am 5. Tag bestand ($r = 0,15$; $p < 0,05$) Abb. 9 und 10). Die diastolischen Werte korrelierten zu keinem Zeitpunkt miteinander ($r = 0,09$; n.s. u. $r = 0,01$; n.s.). Bei Aufteilung des Kollektivs nach Geschlechtern ergab sich die erstaunliche Tatsache, daß sowohl am 3. als auch am 5. Tag nur zwischen den männlichen Neugeborenen und deren Müttern ($r = 0,18$; $p < 0,05$ und $r = 0,23$ $p \leq 0,01$), nicht aber bei den Mädchen, eine Abhängigkeit nachweisbar war ($r = 0,16$, n.s. und $r = 0,06$, n.s.) (Abb. 11). Für den diastolischen Blutdruck bestand weiterhin kein Zusammenhang (Tab. 7).

Tab. 4: Blutdruckwerte schlafender Neugeborener

Geschlecht	Zahl	3. Tag		5. Tag	
		RR syst. (mm Hg $\pm$ SD)	RR diast. (mm Hg $\pm$ SD)	RR syst. (mm Hg $\pm$ SD)	RR diast. (mm Hg $\pm$ SD)
♂	110	71,4 $\pm$ 5,6	41,7 $\pm$ 4,9	74,3 $\pm$ 6,2	42,4 $\pm$ 5,6
♀	96	72,0 $\pm$ 6,5	43,7 $\pm$ 6,0	74,7 $\pm$ 6,1	43,7 $\pm$ 5,5
♂ + ♀	206	71,7 $\pm$ 6,0	42,7 $\pm$ 5,4	74,5 $\pm$ 6,2	43,0 $\pm$ 5,6

Tab. 5: Blutdruckunterschiede bei Neugeborenen mit verschiedenen Wachheitsgraden (Wilcoxon Paardifferenztest)

	3. Tag				5. Tag			
	Zahl	RR syst. (mm Hg $\pm$ SD)	RR diast. (mm Hg $\pm$ SD)	P	Zahl	RR syst. (mm Hg $\pm$ SD)	RR diast. (mm Hg $\pm$ SD)	
schlafend	115	71,0 $\pm$ 6,0	42,0 $\pm$ 5,4	<0,001	97	75,0 $\pm$ 6,5	43,1 $\pm$ 5,9	<0,
wach	115	75,4 $\pm$ 6,9	46,1 $\pm$ 6,2		97	80,5 $\pm$ 7,5	47,8 $\pm$ 6,2	
schlafend	17	70,8 $\pm$ 5,6	42,2 $\pm$ 5,2	<0,001	38	75,1 $\pm$ 6,0	43,7 $\pm$ 7,2	<0,
sauugend	17	81,2 $\pm$ 6,2	49,2 $\pm$ 7,2		38	86,7 $\pm$ 7,5	52,8 $\pm$ 7,6	

Tab. 6: Blutdruckverhalten von Kindern mit erhöhtem Hypertonierisiko im Vergleich zu genetisch unbelasteten Kindern (t-Test für unverbundene Stichproben)

	Zahl	3. Tag		5. Tag	
		RR syst. (mm Hg $\pm$ SD)	RR diast. (mm Hg $\pm$ SD)	RR syst. (mm Hg $\pm$ SD)	RR diast. (mm Hg $\pm$ SD)
Hypertonus in der Familie	87	72,9 $\pm$ 6,6 p<0,01	43,7 $\pm$ 5,8 p<0,05	75,6 $\pm$ 6,3 p<0,05	42,9 $\pm$ 5,6 n.s.
kein Hypertonus in der Familie	119	70,1 $\pm$ 5,3	41,6 $\pm$ 5,1	73,4 $\pm$ 5,9	42,3 $\pm$ 5,8

Tab. 7: Blutdruckkorrelationen zwischen Müttern und
Neugeborenen

M = Mutter, K = Kind

	Wertpaare	RR syst. M	
3. Tag	RR syst. K	206	$r = 0,17$ $p < 0,55$
		110	$r = 0,18$ $p < 0,05$
		96	$r = 0,17$ n.s.
3. Tag	RR diast. K	206	RR diast. M $r = 0,09$ n.s.
		110	$r = 0,11$ n.s.
		96	$r = 0,03$ n.s.
5. Tag	RR syst. K	206	RR syst. M $r = 0,15$ $p < 0,05$
		110	$r = 0,23$ $p < 0,01$
		96	$r = 0,07$ n.s.
5. Tag	RR diast. K	206	RR diast. M $r = 0,01$ n.s.
		110	$r = 0,10$ n.s.
		96	$r = 0,09$ n.s.

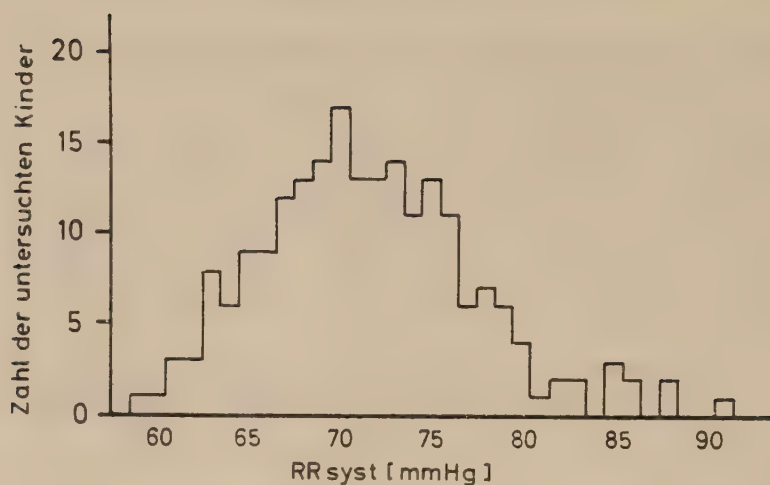


Abb. 3 Verteilung des systolischen Blutdrucks von 206 Säuglingen am 3. Tag post partum

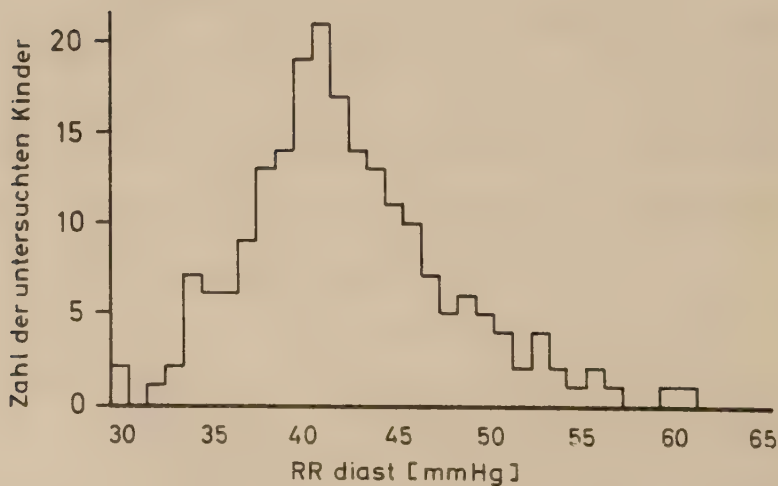


Abb. 4 Verteilung des diastolischen Blutdrucks von 206 Säuglingen am 5. Tag post partum

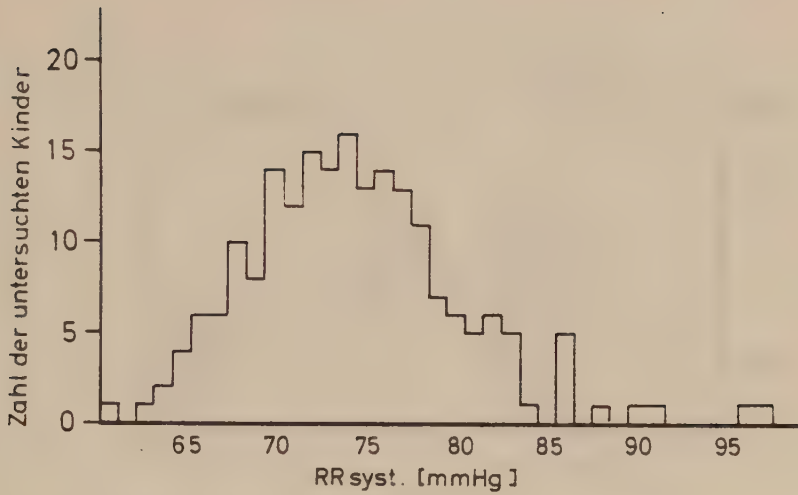


Abb. 5 Verteilung des systolischen Blutdrucks von 206 Säuglingen am 5. Tag post partum

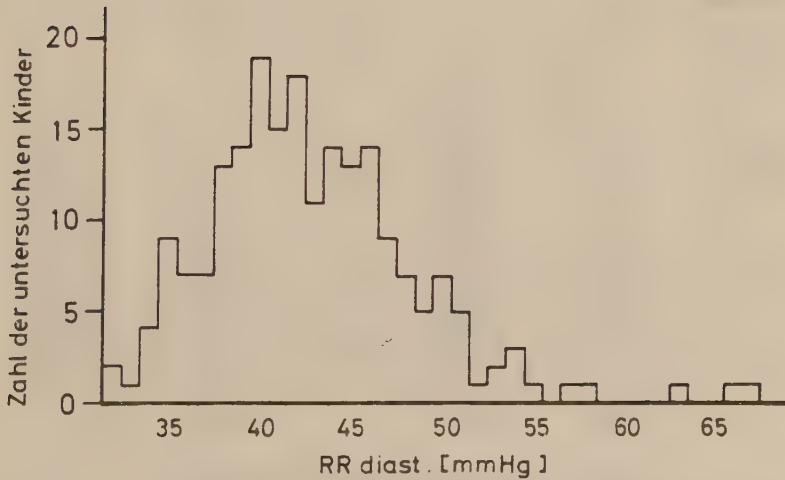


Abb. 6 Verteilung des diastolischen Blutdrucks von 206 Säuglingen am 5. Tag post partum

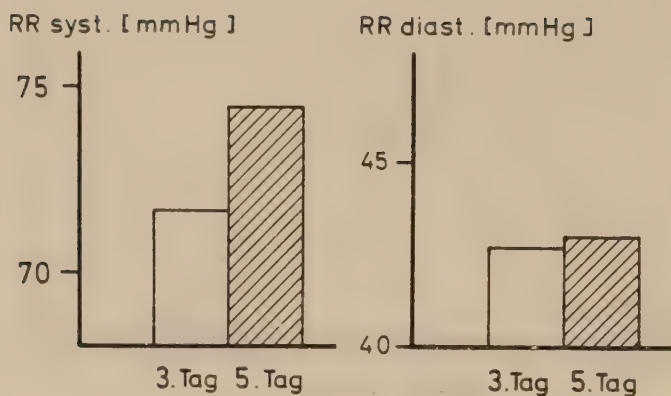


Abb. 7 Anstieg des Blutdrucks von 206 Säuglingen vom 3. zum 5. Tag post partum

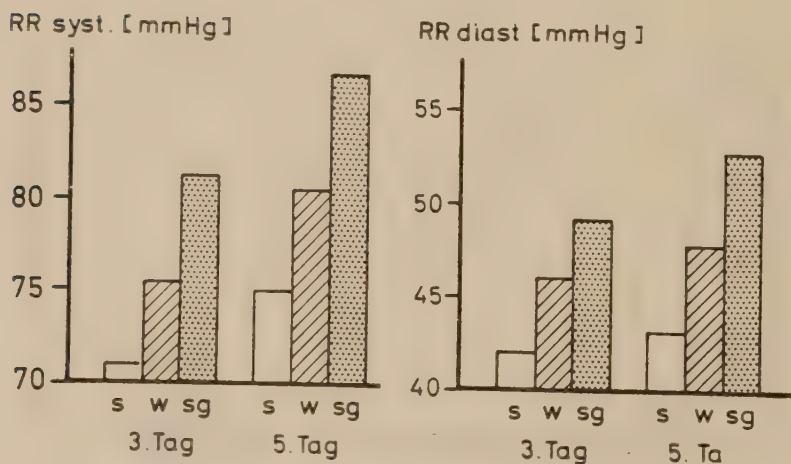


Abb. 8 Blutdruckverhalten bei Neugeborenen mit verschiedenen Wachstumsgraden
s=schlafend w=wach sg=saugend

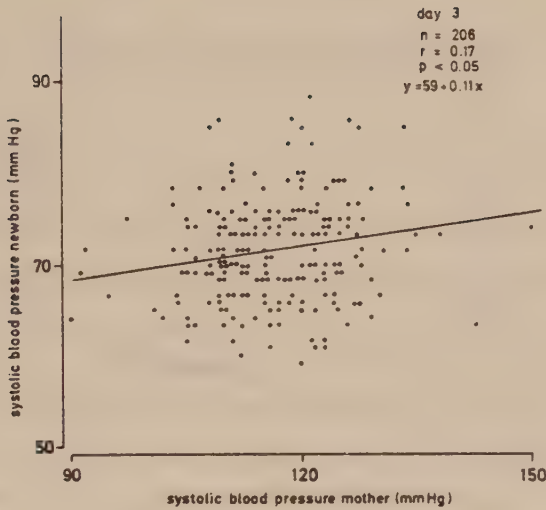


Abb. 9 Positive Beziehung zwischen mütterlichem und kindlichem Blutdruck am 3. Tag post partum

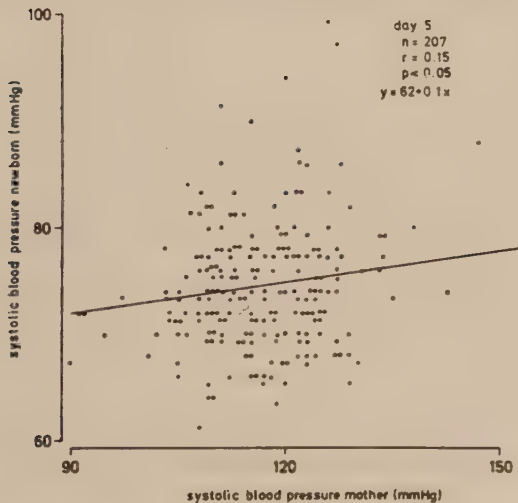


Abb. 10 Positive Beziehung zwischen mütterlichem und kindlichem Blutdruck am 5. Tag post partum

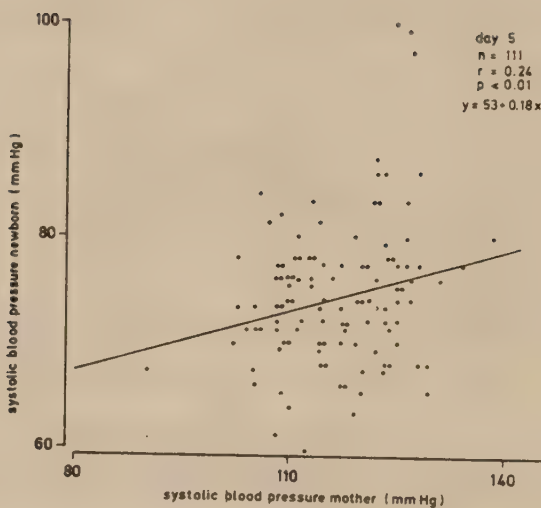


Abb. 11 Positive Beziehung des Blutdrucks männlicher Säuglinge und deren Mütter am 5. Tag post partum

Mögliche biochemische Korrelate zum Blutdruck

Das komplexe Zusammenwirken von genetischer Konstitution und Umwelteinflüssen läßt die Suche nach einem einzelnen biochemischen Defekt als Ursache der Hochdruckentstehung wenig sinnvoll erscheinen. Zu höheren Blutdruckwerten prädisponierende genetische Defekte unterschiedlicher Ausprägung sind grundsätzlich bei allen den arteriellen Druck regulierenden Mechanismen denkbar. Mögliche biochemische Korrelate des normalen und erhöhten kindlichen Blutdrucks sind im zentralen und peripheren autonomen Nervensystem und im Renin-Angiotensin-Aldosteron-Regelkreis zu suchen. Auch könnten Prostaglandine und Kinine eine wesentliche Rolle spielen.

Zentrales Nervensystem

Störungen im zentralen autonomen Nervensystem werden bei der Entstehung der essentiellen Hypertonie vermutet, lassen sich aber beim Menschen wegen methodischer Grenzen bis heute nicht eindeutig klären. Axelrod (5) und Yamori (111) konnten in tierexperimentellen Untersuchungen die Existenz von cholinergen und adrenergen Pressor-, sowie noradrenergen Depressorsystemen wahrscheinlich machen. Während der Hochdruckentwicklung bei spontan

hypertensiven Ratten wurde eine vermehrte Aktivität Adrenalin synthetisierender Enzyme im Hirnstamm nachgewiesen. Primäre oder sekundär reaktive Aktivitätsminderungen des noradrenergen Depressorsystems oder eine Steigerung des adrenergen Pressorsystems könnten z.B. bei der Hochdruckentstehung derart beteiligt sein, daß der efferente Schenkel der Barorezeptorschleife eine verminderte Depressorantwort zeigt.

peripheres adrenerges System

Besonders bei der Grenzwerthypertonie und bei benigner essentieller Hypertonie finden sich Hinweise für eine gesteigerte sympathoadrenerge Aktivität (99). Esler (20) konnte aber bei jugendlichen Patienten mit essentieller Hypertonie nur in 35 % erhöhte Plasmakatecholaminspiegel nachweisen. Entscheidend für die Bewertung normaler oder erhöhter Konzentrationen zirkulierender Katecholamine ist die Tatsache, daß einzelne Gefäßgebiete schon in der Frühphase der essentiellen Hypertonie eine erhöhte Reagibilität gegenüber pressorischen Reizen zeigen (36). Eine dauernde Erhöhung des "integrierten mittleren Blutdrucks" ist bei essentiellen Hypertonikern jedenfalls nicht allein durch gesteigerte pressorische Hormonkonzentrationen zu erklären. So finden sich bei Patienten mit Phäochromozytom etwa zehn- bis dreißigfach höhere Plasmakonzentrationen

von Noradrenalin als bei essentiellen Hypertonikern bei vergleichbar hohen Blutdruckwerten (50).

Renin-Angiotensin-System

Heute ist allgemein akzeptiert, daß eine direkte pressorische Wirkung des Renin-Angiotensin-Systems als eine Teilursache des erhöhten Blutdrucks bei der benignen Verlaufsform der essentiellen Hypertonie nicht in Betracht kommt (84). Lediglich bei der malignen Verlaufsform ist die Aktivität dieses Systems so weit erhöht, daß es einen unmittelbaren pressorischen Effekt ausüben könnte. Die bei einem Teil der Patienten mit Grenzwerthypertonie oder benigner essentieller Hypertonie gefundenen erhöhten Reninwerte werden als Ausdruck der hierbei erhöhten Katecholaminspiegel aufgefaßt (20).

Unabhängig von der basalen Reninaktivität zeigte sich aber in mehreren Studien als charakteristische, allen Patienten mit stabiler essentieller Hypertonie eigene Veränderung, eine verminderte Stimulierbarkeit der Reninfreisetzung auf definierte Reize (96). Der Befund, daß die Stimulierbarkeit der Reninsekretion umso geringer ist, je höher der renale Gefäßwiderstand ist (84), könnte darauf hindeuten, daß ein lokaler, vaskulärer Defekt in der Niere sowohl für die Erhöhung des renalen Gefäßwiderstandes als auch für die Verminderung der Reninsekretion verantwortlich ist.

Befunde über die Rolle vasodilatierender Prostaglandine als entscheidender Schritt in der Regulation der Reninsekretion bieten hierfür eine Erklärung (102). Nach diesen Vorstellungen kommt der Reninsekretion unter der Bedingung definierter Stimulation eine Markerrolle für die vasodilatierende Kapazität der glatten Gefäßmuskulatur in der Nierenrinde zu. Aktivitätsänderungen des renal-kortikalen Prostaglandinsystems stellen möglicherweise einen basalen Mechanismus für Änderungen der Reninsekretion nach Stimulation von Barorezeptoren, Macula densa und β -adrenergen Rezeptoren dar. Dem Renin-Angiotensin-System käme demnach keine eigene blutdrucksteigernde Wirkung bei der essentiellen Hypertonie zu.

Kallikrein-Kinin-System

Neben direkt oder indirekt blutdrucksteigernden Faktoren wird in letzter Zeit zunehmend die Bedeutung vasodilatierender bzw. die Natriumausscheidung fördernder Mechanismen für die Blutdruckregelung und deren Störung diskutiert. Im wesentlichen beruhen die Wirkungen von Bradykinin, das durch Nierenkallikreine freigesetzt wird, auf einer Dilation der Arterien, einer Konstriktion der Venen und auf einer Steigerung der renalen Natriumexkretion. In früheren Untersuchungen an vornehmlich schwarzhäutigen Patienten

mit fortgeschrittener essentieller Hypertonie wurde eine erniedrigte Kallikreinausscheidung im Urin gefunden und als Ausdruck einer verminderten Aktivität dieses Systems gewertet (53). In einer späteren Studie an weißen, normoreninämischen Patienten mit benigner essentieller Hypertonie fanden sich weder bei niedriger noch bei hoher Kochsalzzufuhr signifikante Normabweichungen der Kallikreinausscheidung (43). Man folgerte daraus ethnische Unterschiede im Kallikrein-Kinin-System und nahm an, daß die Verminderung der Kallikreinausscheidung bei Patienten mit fortgeschrittener essentieller Hypertonie möglicherweise blutdruckbedingte renale Läsionen widerspiegelt und nicht ursächlich an der Pathogenese der Hypertonie beteiligt ist. Teilweise in Übereinstimmung, teilweise im Widerspruch mit diesen Befunden stehen Daten aus einer ausgedehnten Studie an über 700 Kindern im Alter von 2 bis 14 Jahren, in der neben der Bestätigung der ethnischen Unterschiede - schwarze Kinder schieden weniger Kallikrein als weiße Kinder aus - auch eine eindeutig verminderte Kallikreinexkretion bei einem Teil der Kinder mit den höchsten - wenn auch noch normalen Blutdruckwerten nachgewiesen wurde (115). Diese Ergebnisse waren auch bei einer zweimaligen Wiederholung der Untersuchungen später reproduzierbar. Sowohl die familiären Ähnlichkeiten im Blutdruckverhalten und der Kallikreinausscheidung, als auch eine inverse

Beziehung zwischen Kallikreinkonzentration im Urin und Blutdruckhöhe war noch nach 8 Jahren vorhanden (114). Inwieweit die Verminderung der Kallikreinausscheidung bei den Kindern mit höheren, aber noch normalen Blutdruckwerten eine Voraussage über eine spätere Hypertonieentwicklung gerechtfertigt, kann zur Zeit noch nicht beantwortet werden.

Prostaglandine

Prostaglandine (PG) sind eine Gruppe von Hormonen, die bei großer struktureller Ähnlichkeit biologisch teilweise einander entgegengesetzte Wirkungen erzielen (103): PGE und PGI wirken vasodilatorisch, $\text{PGF}_{2\alpha}$ und Thromboxan A (TXA) vor allem im venösen Bereich konstriktorisch. Kompliziert wird das Bild durch die Interaktion des Prostaglandin-Systems mit anderen pressorischen (Renin-Angiotensin-System (101), Katecholamine (31)) sowie depressorischen (Kallikrein-Kinin-System (56)) Hormonen.

Bei den in dieser Studie untersuchten Neugeborenen wurde eine schwache, aber signifikante positive Korrelation zwischen renaler $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Ausscheidung und systolischem Blutdruck gefunden (85). Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sollte man zwei Dinge berücksichtigen: Zum einen sind die Ursachen gestörter Blutdruckregulation, seien sie nun vererbt oder umweltbedingt, durch mehrere ver-

schiedene Faktoren festgelegt, zum anderen spiegelt die Prostaglandinkonzentration im Urin nur teilweise die Aktivität des renalen Prostaglandinsystems wieder.

Mehrere Untersucher fanden bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie im Vergleich zu Normotonikern eine verminderte PGE_2 -Ausscheidung (1, 86, 93, 102). Die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentration wurde entweder nicht gemessen (1, 93) oder war nicht verändert, d.h. der Quotient $\text{PGE}_2/\text{PGF}_{2\alpha}$ war erniedrigt (86). Ähnliche Abweichungen der $\text{PGE}_2/\text{PGF}_{2\alpha}$ -Relation wurden auch im Nierenvenenblut von Hypertonikern gefunden (79). Die offensichtlichen Gegensätze zwischen den Ergebnissen dieser Neugeborenenstudie und den Untersuchungen bei hypertensiven Erwachsenen könnten durch mehrere, in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung wirksame Pathomechanismen erklärt werden. Eine Zunahme vasokonstriktiver Substanzen wie z.B. $\text{PGF}_{2\alpha}$ im "prähypertensiven Stadium" müßte durch vasodilatierende Stoffe (z.B. PGE_2) kompensiert werden. Ein verminderter Gehalt depressorischer Substanzen bei manifester Hypertonie wäre dann ein Zeichen der erschöpften Pufferkapazität dieses Systems. Vor kurzem wurde bei einer Gruppe normotensiver Jugendlicher, deren beide Elternteile an essentieller Hypertonie erkrankt waren, ein erhöhter renaler Plasmafluß festgestellt (7). Bei manifester Erkrankung ist dieser Defekt nicht mehr nachweisbar. Dies deutet auf die dominierende

Rolle der Niere in der Pathogenese der essentiellen Hypertonie hin.

Bei tierexperimentellen Formen einer genetisch determinierten und spontan auftretenden Hypertonie, spontan hypertensiven Ratten (SHR), war die renale Synthesekapazität und Ausscheidungsrate für $\text{PGF}_{2\alpha}$ höher als bei normotensiven Kontrolltieren (2). Dieser Befund war auch schon im Alter von vier Wochen und vor Auftreten des erhöhten Blutdrucks der Fall. Jedoch konnte kein Unterschied in der renalen PGE_2 -Synthese gezeigt werden (91).

Armstrong (4) schlug einen Defekt im renalen Prostaglandinmetabolismus als mögliche Ursache eines vererbten Hypertonus vor. Zum jetzigen Zeitpunkt erscheint es möglich, daß $\text{PGF}_{2\alpha}$ in der Entwicklung der menschlichen essentiellen Hypertonie eine Rolle spielt, entweder durch den direkten vasokonstriktiven Effekt, oder indirekt durch eine der Venokonstriktion folgende Erhöhung des Herzminutenvolumens, oder durch Verstärkung der Wirkung adrenerger Neurotransmitter. Der endgültige Beweis für die Bedeutung der Rolle von $\text{PGF}_{2\alpha}$ in der essentiellen Hypertonie sowohl beim Menschen als auch im Tiermodell steht jedoch noch aus.

Diskussion der eigenen Ergebnisse

Am Zustandekommen der Regelgröße "Blutdruck" ist eine Fülle von unterschiedlichen Faktoren beteiligt. Daher ist anzunehmen, daß bei einer Erhöhung des Blutdrucks nicht nur eine Größe verändert ist. Bei der Annahme von mehreren veränderten Parametern ist es naturgemäß schwierig, ursächliche von verursachten Veränderungen abzutrennen. Diese Schwierigkeit gilt in besonders hohem Maß für den Menschen mit seinen interindividuell außerordentlich unterschiedlichen Umweltbedingungen. Es ist daher nur eine logische Folgerung, Untersuchungen zur Eingrenzung dieses ursächlich genetischen Faktors so nahe wie möglich an den Anfang der Blutdruckerhöhung zu stellen. Beide Bedingungen - geringstmögliche Variation der Umwelt und Zeitpunkt vor Beginn der Blutdruckerhöhung - waren bei der vorliegenden Studie gewährleistet.

Für die Postnatalperiode zuverlässige und verbindliche Normalwerte konnten bis vor kurzer Zeit noch nicht festgesetzt werden, denn im Gegensatz zur risikoreichen und aufwendigen direkten blutigen Messung stehen einfach zu bedienende, für größere epidemiologische Studien geeignete Instrumente erst seit Einführung des Doppler-Ultraschall-Prinzips zur Verfügung. Die in dieser Studie verwendete Arteriosonde hat sich in vielen Prüfungen als sehr brauch-

bares Gerät erwiesen. Lediglich die Messung der diastolischen Werte läßt an Genauigkeit zu wünschen übrig (s.o.), was bei der Interpretation der Messungen berücksichtigt werden sollte.

Die Münchner Neugeborenenstudie wurde von zwei Personen durchgeführt. Beeinträchtigungen der Meßgenauigkeit können daher nicht ganz ausgeschlossen werden, obwohl in ständigen gegenseitigen Kontrollen versucht wurde, diesen Fehler gering zu halten.

Da bei jedem Kind pro Tag nur dreimal gemessen werden konnte, der Blutdruck von Säuglingen aber sehr empfindlich auf zahlreiche Stimuli mit Abweichungen vom Basaltonus nach oben und unten reagiert (27), ist es sehr wohl möglich, daß nicht immer wirkliche Ruhewerte ermittelt wurden. Verwendet man aber zur statistischen Auswertung nur die Drucke, die bei den drei Messungen nicht mehr als 5 mm Hg differieren, erhält man keine Änderung der angegebenen Daten. Dieser Störeffekt scheint also in der Studie, wenn überhaupt, einen vernachlässigbaren Einfluß erreicht zu haben. Auch bei den Müttern, bei denen es verständlicherweise noch schwieriger war, etwa gleiche Versuchsbedingungen herzustellen, spielte dieser Faktor den ausgewerteten Daten nach keine große Rolle. Das relativ große Kollektiv von 206 Probanden trägt darüber hinaus zur Zuverlässigkeit der Untersuchung bei. Die ermittelten

durchschnittlichen Blutdruckwerte in dieser Arbeit bestätigten größtenteils die Ergebnisse anderer Autoren.

Jungen haben in den ersten 2 - 3 Monaten nach der Geburt eine deutlich höhere Testosteronkonzentration im Blut als Mädchen (109). Wie bei anderen Autoren (14, 25, 44, 65) konnte sowohl im systolischen als auch im diastolischen Blutdruck kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden.

Das Ansteigen des systolischen Blutdrucks in den ersten Lebenstagen, wie es in dieser Studie vom 3. bis zum 5. Tag gefunden wurde, haben andere Untersucher beschrieben (14, 45, 46). Welche Ursachen zugrunde liegen, ist nicht bekannt. Die Blutdrucksteigerung ist wahrscheinlich Ausdruck der Adaption des Neugeborenen an das extrauterine selbständige Leben. Der Plazentakreislauf wird aus-, der bisher fast völlig umgangene Lungenkreislauf eingeschaltet, die Leber verstärkt durchblutet. Mit der zunehmenden Füllung des Lungenkreislaufs sind Druckänderungen im großen Kreislauf verbunden, die Rückwirkungen auf die bisherigen Kurzschlußmechanismen - Ductus Botalli und Foramen ovale - haben.

Prechtel und Beintema (74) schlugen vier Stadien vor, um den Wachheitsgrad von Neugeborenen zu kennzeichnen:

1. Das Baby schläft tief, es hat die Augen geschlossen und zeigt keinerlei Muskelbewegungen.

2. Der Schlaf ist oberflächlicher und der Säugling bewegt sich bei geschlossenen Augen manchmal.
3. Das Baby ist wach und liegt mit geöffneten Augen ruhig da.
4. Das Neugeborene ist aufgeregt oder hungrig und kann nur mit einem Schnuller beruhigt werden.

In dieser Arbeit wurde darauf verzichtet zwischen Stadium 1 und 2 zu unterscheiden, da das Anlegen und Aufpumpen der Blutdruckmanschette für jedes Baby eine gewisse Störung bedeutet und deshalb wohl in den seltensten Fällen der Blutdruck im Tiefschlaf gemessen wurde.

Schon mit der relativ groben Unterteilung konnte gezeigt werden, wie empfindlich der Blutdruck des Neugeborenen auf äußere Reize reagiert. Diese Tatsache sollte bei jeder Untersuchung sehr genau beobachtet werden, um einzelne Ergebnisse miteinander vergleichbar zu machen. Vor allem in größeren epidemiologischen Studien dürften dadurch Fehler und falsche Rückschlüsse vermieden werden.

Holland und Young (35) fanden bei durch Kaiserschnitt entbundenen Säuglingen für mehrere Monate niedrigere Blutdruckwerte als bei spontan geborenen. Spätere Studien (42) und die vorliegende Arbeit konnten dies nicht mehr bestätigen. Wahrscheinlich werden die Kinder durch die

heutigen verbesserten Operationstechniken nicht mehr so sehr in ihrem Befinden beeinträchtigt. Mögliche Einflüsse sind offensichtlich am 3. Lebenstag nicht mehr nachweisbar.

Auf positive Beziehungen zwischen Blutdruck und Geburtsgewicht wurde immer wieder hingewiesen (25, 42, 46, 47). Nach den hier vorliegenden Ergebnissen ist vor allem der systolische Blutdruck vom Geburtsgewicht bestimmt, möglicherweise eine Folge des bei größerem Gewicht auch vermehrten Blutvolumens. Das Fehlen einer Beziehung zwischen Körpergröße und Blutdruck liegt vielleicht daran, daß bei der Längenmessung des Neugeborenen feinere Unterschiede vernachlässigt werden und die Werte zur statistischen Auswertung zu nahe zusammenliegen.

Obwohl die anamnestischen Daten zur Hypertoniehäufigkeit in den einzelnen Familien nicht zur vollen Zufriedenheit erhoben wurden - man mußte sich auf die nicht immer sehr präzisen Angaben der Mütter verlassen - konnten in der Gruppe der aufgrund ihrer genetischen Belastung zu Hypertonie disponierten Kinder bereits höhere Werte gefunden werden. Würde die Möglichkeit zur genaueren Erfassung der anamnestischen Daten, evtl. auch Untersuchung der erkrankten Verwandten, geschaffen, wäre es denkbar, daß sich die aufgezeigten Tendenzen noch verstärken.

Die Erfassung von vergleichbaren Blutdruckruhewerten bei den Müttern gestaltete sich besonders schwierig. Der Blutdruck wurde zwar immer etwa zur selben Tageszeit und nach einigen Minuten ruhigen Liegens gemessen, manche Einflüsse wie z.B. Aufregung bei Besuchen und Arztvisiten, Schmerzen, Sorgen um das Baby, ließen sich natürlich nicht vermeiden. Außerdem wirkten sich möglicherweise die erheblichen Umstellungen im mütterlichen Organismus nach der Geburt auf den Blutdruck aus (51).

Die schwache, aber signifikante, positive Korrelation des Blutdrucks 3 und 5 Tage alter Neugeborener mit ihren Müttern ist das wichtigste Ergebnis der Studie. Zum Teil werden damit früher publizierte Befunde anderer Untersucher bestätigt (38, 83, s. Tab. 3), zum Teil stehen die Resultate auch im Gegensatz dazu (44). So wurde für den diastolischen Blutdruck zu keiner Zeit eine Beziehung zwischen Müttern und Kindern gefunden. Dahinter könnten aber, wie schon oben erwähnt wurde, meßtechnisch bedingte Gründe liegen. DeSwiet, der allerdings ein anderes Meßgerät verwendete, verzichtete deshalb ganz auf die Messung des diastolischen Blutdrucks (15). Die erstaunliche Tatsache, daß der Blutdruck der Mütter mit dem ihrer neugeborenen Söhne, nicht aber ihrer Töchter korreliert, wurde schon von Schachter (83) erwähnt, der jedoch für die statistische Auswertung mütterliche Blutdrucke verwendete, die zu

Beginn der Schwangerschaft gemessen wurden. Der Blutdruck kann sich durch eine Schwangerschaft erheblich ändern (11). Bei Erwachsenen fand Miall (58) eine größere Korrelation des Blutdrucks zwischen Müttern und Söhnen. Eine mögliche, zum jetzigen Zeitpunkt etwas spekulative Erklärung wäre: Blutdruckbestimmende Gene sind nicht nur in autosomalen Chromosomen enthalten, sondern liegen auch auf dem X-Chromosom. Knaben erhalten nur das X-Chromosom ihrer Mutter, das dann vielleicht mehr Einfluß gewinnt. Unter Annahme X-chromosomal lokalisierter, rezessiver, den Blutdruck mit vererbender Gene wären weitere Untersuchungen mit Einbeziehung der Väter interessant.

In zahlreichen prospektiven Studien wurden enge Korrelationen zwischen meist über mehrere Jahre auseinanderliegenden Blutdruckmessungen beim gleichen Probanden nachgewiesen (12, 29, 45, 113). Ein solches "tracking" Phänomen, d.h. Kinder mit einem für ihr Alter hohen Blutdruck behalten diese Tendenz mit großer Wahrscheinlichkeit ihre ganze Kindheit und möglicherweise bis ins Erwachsenenalter bei, zeigte sich bereits im Säuglingsalter (14, 38, 44). Damit besteht die Möglichkeit, Personen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko an Hypertonie zu einem früheren Zeitpunkt zu erkennen. Mit regelmäßigen Kontrollen dieser Risikogruppen würde ein eventueller Druckanstieg sofort erfaßt und eine adäquate medikamentöse Behandlung anwendbar, ehe sich

irreversible Folgeschäden entwickelten. Diese Studie stellt den Beginn einer Langzeituntersuchung dar. Die hier erstmals erfaßten Kinder sollen über viele Jahre regelmäßig untersucht werden. Die Arbeiten werden zeigen, ob die nachgewiesenen Beziehungen zwischen dem Blutdruck der Neugeborenen und ihrer Mütter über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben oder sich sogar verstärken und damit weitere Informationen über die Bedeutung von Erbanlage und Umwelt für die Genese der Hypertonie liefern.

Zusammenfassung

Wegen der Gleichartigkeit der Umweltbedingungen ist die Neugeborenenperiode eine Phase, in der sich genetische Einflüsse auf den Blutdruck besonders gut analysieren lassen. Daher wurde bei 206 gesunden reifen Neugeborenen am 3. und 5. Tag nach der Geburt mit einem Doppler-Ultraschallgerät (Arteriosonde 1020) der Blutdruck gemessen und mit den Werten der Mütter verglichen. Vom 3. zum 5. Tag stieg der systolische Blutdruck der Kinder von $71,7 \pm 6,0$ mm Hg auf $74,5 \pm 6,2$ mm Hg. Der diastolische Druck blieb mit $42,7 \pm 5,4$ mm Hg und $43,0 \pm 5,6$ mm Hg gleich. Wache Kinder hatten signifikant höhere Werte als schlafende Babies ($p < 0,001$). Das Geburtsgewicht, nicht jedoch die Körperlänge, korrelierte an beiden Tagen mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck ($p < 0,01$). Geburtsart und Ernährung hatten keinen meßbaren Einfluß auf den Blutdruck. 42 % der Neugeborenen stammten aus Familien, in denen Erkrankungen an Hypertonie bekannt waren, und hatten an beiden Tagen einen höheren Blutdruck als genetisch nicht belastete Kinder ($p < 0,05$). Der systolische Blutdruck der Mütter korrelierte an beiden Tagen mit den Werten der männlichen ($r = 0,18$; $p < 0,05$ und $r = 0,23$; $p < 0,01$), nicht aber der weiblichen Säuglinge. Für den diastolischen Blutdruck wurde kein Zusammenhang gefunden. Weitere Kontrollen der hier erstmals erfaßten Kinder werden zeigen, ob sich die nachgewiesenen genetischen Einflüsse mit wachsendem Alter verstärken.

Literatur

1. Abe, K., M. Yasujima, S. Chiba, N. Irokawa, T. Ito, K. Yoshinaga: Effect of furosemide on urinary excretion of prostaglandin E in normal volunteers and patients with essential hypertension. *Prostaglandins* 14, 513 - 521, 1977
2. Ahnfelt-Rønne, J., E. Arrigoni-Martelli: Increased PGF_2 Synthesis in renal papilla of spontaneously hypertensive rats. *Biochem. Pharmac.* 27, 2363 - 2367, 1978
3. Alexander, N.L., B. Hinshaw, D.R. Drury: Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 86, 855 - 858, 1954
4. Armstrong, J.M., G.J. Blackwell, R.J. Flower, J.C. McGiff, K.M. Mullane, J.R. Vane: Genetic hypertension in rats is accompanied by a defect in renal prostaglandin catabolism. *Nature* 260, 582 - 586, 1976
5. Axelrod, J.: Catecholamines and hypertension. *Clin. Sci. molec. Med.* 51, 415 - 419, 1976
6. Barcal, R., J. Simon, J. Sova: Blood pressure in twins *Lancet* 1, 1321 - 1331, 1969
7. Bianchi, G., D. Cusi, M. Gatti, G.P. Lupi, P. Ferrari, C. Barlassima, G.B. Picotti, G. Bracchi, G. Colombi, D. Gori, O. Velis, D. Mazzei: A renal abnormality as a possible cause of "essential hypertension". *Lancet* I, 173 - 177, 1979

8. Biron, P., J.G. Mongeau, D. Bertrand: Familial aggregation of blood pressure in 558 adopted children. Can. Med. Ass. J. 115, 773 - 774, 1976
9. Black, J.F.S., N. Kotrapu, H. Massic: Application of Doppler ultrasound to blood pressure measurement in small infants. Pediatrics 81, 932 - 935, 1972
10. Chazan, J.A., W. Winkelstein: Household aggregation of hypertension. Report of a preliminary study. J. Chron. Dis. 17, 9 - 18, 1964
11. Christiansson, R. E.: Studies on blood pressure during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 125, 509 - 513, 1976
12. Clarke, W.R., H.G. Schrott, P.E. Leaverton, W.E. Connor, R.M. Lauer: Tracking of blood lipids and blood pressures in school age children. The Muscatine Study Circulation 58, 626 - 634, 1978
13. DeSwiet, M., F. Fayers, E.A. Shinebourne: Blood pressure survey in a population of newborn infants. Br. Med. J. 2, 9 - 11, 1976
14. DeSwiet, M., F. Fayers, E.A. Shinebourne: An epidemiological study of blood pressure in infancy. Fifth Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Paris, June 12 - 14, 1978, Abstract-Band S. 69
15. DeSwiet, M., E. A. Shinebourne: Blood pressure in infancy. Am. Heart J. 94, 339 - 401, 1977

16. Dounie, W.W., J.A. Boyle, W.R. Greig: Relative roles of genetic and environmental factors in control of blood pressure in normotensive subjects. Br. Heart J. 31, 21 - 26, 1969
17. Dube, S.K., S. Kapoor, H. Ratner, F.J. Tunik: Blood pressure studies in black children. Am. J. Dis. Child. 129, 1177 - 1180, 1975
18. Dweck, H.S., D.W. Reynolds, G. Cassady: Indirect blood pressure measurements in newborn infants. Am. J. Dis. Child. 127, 492 - 494, 1974
19. Elseed, A.M., E.A. Shinebourne, M.C. Joseph: Assessment of techniques for measurement of blood pressure in infants and children. Arch. Dis. Child. 48, 932 - 936, 1973
20. Esler, M., S. Julius, A. Zweifler, O. Randell, E. Harburg, H. Gardinger, V. DeQuattro: Mild high-renin essential hypertension. New Engl. J. Med. 296, 405 - 412, 1977
21. Feinleib, M., R. Garrison, N. Borhani, R. Rosenman, J. Christian: Studies of hypertension in twins. In: Epidemiology and control of hypertension (O. Paul, Hrsrg.), Stratton Intercontinental Medical Book, New York, 1975, S. 3 - 20
22. Gearing, F.R., E.G. Clark, G.A. Perera, M.D. Schweitzer: Hypertension among relatives of hypertensives. Progress report of a family study. Am. J. Pub. Health 52, 2053 - 2065, 1962

23. Geddes, L.A.: The direct and indirect measurement of blood pressure, J. Appl. Physiol. 29, 373 - 379, 1970
24. Goldring, D., H. Wohltmann: Flush method for blood pressure determinations in the newborn infants. J. Pediatr. 40, 285 - 290, 1952
25. Goodman, H.G., G.R. Cumming, M.B. Rabber: Photocell oscillometer for measuring systolic pressure in newborn. Am. J. Dis. Child., 103, 152 - 159, 1962
26. Guntheroth, W.G., A.S. Nadas: Blood pressure measurements in infants and children. Pediatr. Clin. North Am. 2, 257 - 263, 1955
27. Gupta, J.M., J.W. Scopes: Observations on blood pressure in newborn infants. Arch. Dis. Child. 40, 637 - 644, 1965
28. Hamilton, M., G.W. Pickering, J.A.F. Roberts, G.S.C. Soury: The etiology of essential hypertension. IV. The role of inheritance. Clin. Sci. 13, 272 - 304, 1954
29. Harlan, W.R., A. Obermann, R.W. Mitchell: A thirty year study of blood pressure in a white male cohort. Clin. Res. 19, 319, 1971
30. Hayes, C.G.: Family aggregation of blood pressure in Evans County, Georgia. Arch. Intern. Med. 128, 965 - 975, 1971
31. Hedquist, P.: Control by prostaglandins E_2 of sympathetic neurotransmission in the spleen. Life Sci. 9, 269 - 273, 1970

32. Hennekens, C.H., M.J. Jesse, B.E. Klein, J.E. Gourley, S. Blumenthal: Aggregation of blood pressure in infants and siblings. *Am. J. Epidemiol.* 103, 457 - 463, 1976
33. Hernandez, A., D. Goldring, A.F. Hartmann Jr.: Measurement of blood pressure in infants and children by the Doppler ultrasonic technique. *Pediatrics* 48, 788 - 794, 1971
34. Hochberg, H.M., M.B. Saltzmann: Accuracy of an automated ultrasound blood pressure monitor. *Curr. Ther. Res.* 13, 129 - 138, 1971
35. Holland, W.W., J.M. Young: Neonatal blood pressure in relation to maturity, mode of delivery and condition to birth. *Brit. Med. J.* 2, 1331, 1956
36. Hollenberg, N.K., D.F. Adams: The renal circulation in hypertensive disease. *Am. J. Med.* 60, 773 - 782, 1976
37. Johnson, B.C., F.H. Epstein, M.O. Kjelsberg: Distributions and familial studies of blood pressure and serum cholesterol levels in a total community - Tecumseh, Michigan. *J. Chron. Dis.* 18, 147 - 160 1965
38. Kaas Ibsen, K., M. Grønbeek: Familial aggregation of blood pressure levels in newly born infants and their mothers. In: *Hypertension in Children and Adolescents* (G. Giovanelli, Hrsg.), Raven Press. New York, 1981, S. 329 - 331
39. Kazamias, T.M., M.P. Gander, D.L. Franklin: Blood pressure measurement with Doppler ultrasonic flowmeter. *J. Appl. Physiol.* 30, 585 - 588, 1971

40. Kemmerer, W.T., R.W. Ware, H.F. Stegall, W.E. Evans:
Indirect measurement of human blood pressure by the
Doppler ultrasonic technique. Surg. For. 18, 163 -165,
1967
41. Kirkendall, W.M., A.C. Burton, F.H. Epstein, E.D.
Freis: Recommendations for human blood pressure deter-
mination by sphygmomanometers. Circulation 36, 980 -
988, 1967
42. Kittermann, J.A., R.M. Phibbs, W.H. Todey: Aortic
blood pressure in normal newborn infants during the
first 12 hours of life. Pediatrics 44, 959 - 968,
1969
43. Lawton, W.J., A.E. Fitz: Urinary kallikrein in normal
renin essential hypertension. Circulation 56, 856 -
860, 1977
44. Lee, Y.M., B. Rosner, J.B. Gould, E.W. Lowe, E.H. Kass:
Familial aggregation of blood pressure of newborn
infants and their mothers. Pediatrics 58, 722 -729,
1976
45. Levine, R.S., C.H. Hennekens, B. Klein, J. Gourley:
Tracking correlations of blood pressure levels in
infancy. Pediatrics 61, 121 - 125, 1978
46. Levison, H., B.S.L. Kidd, P.A. Gemell, P.R. Suyer:
Blood pressure in normal full-term and premature
infants. Am. J. Dis. Child. 111, 374 - 379, 1966

47. Linderkamp, O., J. Strohacker, H.T. Versmold, H. Klose, K.P. Riegel, K. Betke: Peripheral circulation in the newborn: Interaction of peripheral blood flow, blood pressure, blood volume and blood viscosity. Eur. J. Pediatr. 129, 73 - 81, 1978
48. Littler, W.A., M.J. West, A.J. Honour, P. Sleight: Sleep and blood pressure: Further observations. Am. Heart J. 97, 35 - 37, 1979
49. Londe, S., D. Goldring, S.W. Gollub, A. Hernandez: Blood pressure and hypertension in children: Studies, Problems and perspectives. In: Juvenile Hypertension (M. New, Hrsgr.), Raven Press, New York 1977, S. 13 - 24
50. Louis, W.J., A. E. Doyle, S.M. Anavekars: Plasma nor-adrenaline concentration and blood pressure in essential hypertension, phaeochromocytoma and depression. Clin. Sci. Mol. Med. 48, 239 - 250, 1975
51. Mac Gillivray, G.A. Rose, B. Row: Blood pressure survey in pregnancy. Clin. Sci. 37, 395 - 407, 1969
52. Malkova, N.N.: The roles of heredity and environment in the variability of blood pressure and pulse rate. Proc. Maxim Gorky Medico-Biol. Inst. (Moskau) 3, 57 - 69, 1934
53. Margolius, H.S., R. Geller, J.J. Pisano, H.R. Keiser: Altered urinary kallikrein excretion in human hypertension. Lancet 2, 1063 - 1065, 1974

54. Maus, Y., G. Roive, F. Geubelle: Blood pressure in adolescents in Belgium. Fifth scientific meeting of the International Society of Hypertension, Paris, June 12 - 14, 1978, Abstract-Band S.173
55. McCutcheon, E.P., R.F. Rushmer: Korotkoff sounds: An experimental critique. *Circulation Res.* 20, 149 - 153, 1967
56. McGiff, J.C., A. Nasjletti: Kinins, renal functions and blood pressure regulation. *Fed. Proc.* 35, 171 - 178, 1976
57. McIlhany, M.L., J.W. Shaffer, E.A. Hines Jr.: The heritability of blood pressure: An investigation of 200 pairs of twins using the cold pressure test. *John Hopkins Med. J.* 136, 57 - 64, 1975
58. Miall, W.E., P. Henneage, T. Kosla, H.G. lovell, F. Moore: Factors influencing the degree of resemblance in arterial pressure of close relatives. *Clin. Sci.* 33, 271 - 283, 1967
59. Miall, W.E., P.D. Oldham :The hereditary factor in arterial blood pressure. *Br. Med. J.* 1, 75 - 80, 1963
60. Miyao, S., T. Furushio: Genetic Study of essential hypertension. *Jap. Circ.* 42, 1161 - 1186, 1978
61. Morgagni, J.B.: De sedibus et causis morborum per anatomem indagatis. Band 1, Venedig, Remondindiana.1761. Zitiert nach Zinner, S.H., P.S. Levy, E.H. Kass: Familial aggregation of blood pressure in childhood, *N. Engl. J. Med.* 284, 401 - 404, 1971

62. Morrison, S.L., J.N. Morris: Epidemiological observations on high blood pressure without apparent cause, *Lancet* 2, 864 - 870, 1959
63. Moss, A.J., F.H. Adams: Flush blood pressure and intra-arterial pressure. A comparison of methods in infants. *Am. J. Dis. Child.* 107, 489 - 494, 1964
64. Moss, A.J., F.H. Adams: Auscultatory and intra-arterial pressure: A comparison in children with special reference to cuff width. *J. Pediat.* 66, 1094 -1099, 1965
65. Moss, A.J., E.R. Duffie, G. Emmanoulides: Blood pressure and vasomotor reflexes in the newborn infant. *Pediatrics* 32, 175 - 179, 1963
66. Nielsen, P.E., B. Oxenboll, K. Astvad: Auscultatory measurement of blood pressure performed by the doctor on duty. *Acta Med. Scand.* 35, 198 - 201, 1975
67. Okamoto, K., Y. Yamori, A. Nagaoka: Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Circ. Res. Suppl.* I zu 34 und 35, 143 - 149, 1974
68. Orma, E., M.H. Harvonen, A. Keys: Cuff hypertension. *Lancet* 2, 51, 1960
69. Osbourne, R., F. De George, J. Mathers: The variability of blood pressure. Basal and causal measurements in adult twins. *Am. Heart. J.* 66, 176 -180, 1963
70. Ostfeld, A., O. Paul: The inheritance of hypertension. *Lancet* 1, 575 - 579, 1963

71. Pickering, G.W.: Hyperpiesis: High blood pressure without evident cause: Essential hypertension. Br. Med. J. 2, 1021 - 1026, 1965
72. Platt, R.: Heredity in hypertension. Lancet 1, 889 - 904, 1963
73. Poppers, P.J.: Controlled evaluation of ultrasonic measurement of systolic and diastolic blood pressures in pediatric patients. Anesthesiology 38, 187 - 191, 1973
74. Prechtl, H., D. Beintema: The neurological examination of the full-term newborn infant. William Heinemann Medical Books Ltd. London, S. 6, 1964
75. Rames, L.K., W.R. Clarke, W.E. Connor, M.A. Reiter, R.M. Lauer: Normal blood pressures and the evaluation of sustained blood pressure elevation in childhood: The Muscatine Study. Pediatrics 61, 245 - 251, 1978
76. Rapp, J.P., K. Knudsen, J. Iwai, L.K. Dahl: Genetic control of blood pressure and corticosteroid production in rats. Circ. Res. Suppl. I zu 32 und 33, 139 - 145, 1973
77. Reder, R.F., J. Dimich, M.L. Cohen, L. Steinfeld: Evaluating indirect blood pressure measurement techniques: A comparison of three systems in infants and children. Pediatrics 62, 326 - 330, 1978
78. Reymond, F.: L'hérédité dans l'hémorragie cérébrale. Prog. Med. 23, 197 - 198, 1907

79. Ripka, O., K. Kucerova, J. Linhartova, J. Ort, J. Peleska: Radioimmunoassay of renal venous prostaglandins in essential hypertension. Acta bio. med. germ. 35, 122 - 127, 1976
80. Rose, R.J., J.Z. Miller, C.E. Grim, J.C. Christian: Aggregation of blood pressure in the families of identical twins. Am. J. Epidemiol. 109, 503 - 511, 1979
81. Rosenbloom, J.: Familial hypertension with report of a case. J. Lab. Clin. Med. 8, 681 - 683, 1923
82. Satomura, S.: Ultrasonic Doppler method for the inspection of cardiac functions. J. Acoust. Soc. Am. 29, 1181 - 1186, 1957
83. Schachter, J., J.M. Laching, F.C. Wimberley: Newborn heart rate and blood pressure. Relation to race and socioeconomic class. Psychosom. Med. 38, 390 - 398, 1976
84. Schalekamp, M.A.D.H., W.H. Birkenhäger, G.A. Zaal, G. Kusters: Hemodynamic characteristics of low-renin-hypertension. Clin. Sci. Molec. Med. 52, 405 - 409, 1977
85. Scherer, B., B. Friedmann, A. Dumbs, K. Holzmann, P.C. Weber: Urinary prostaglandins in human neonates: Relationship to kidney function and blood pressure. Klin. Wochenschr. 58, 449 - 455, 1980
86. Scherer, B., E. Held, H.H. Lange, P.C. Weber: Reduced urinary prostaglandin E_2 excretion and diminished responsiveness of plasminogen activity in patients with essential hypertension. Klin. Wochenschr. 57, 567 - 573, 1979

87. Schull, W.J., E. Harburg, M.A. Scherk: Heredity, stress and blood pressure: A family set method. III. Family aggregation of hypertension. J. Chron. Dis. 30, 659 - 669, 1977
88. Stegall, H.F., M.B. Kardon, W.T. Kemmerer: Indirect measurement of arterial blood pressure by Doppler ultrasonic sphygmomanometry. J. Appl. Physiol. 25, 793 - 795, 1968
89. Steinfeld, L., H. Alexander, M.L. Cohen: Updating sphygmomanometry. Am. J. Cardiol. 33, 107 - 111, 1974
90. Stocks, O.: Blood pressure in early life: A statistical study. Brit. Med. J. 1, 127 - 128, 1978
91. Stygles, V.G., D.A. Reinke, D.E. Rickert, J.B. Hock: Increased blood pressure in the SHR is not related to a deficit in renomedullary PGE_2 . Experientia 34, 1025 - 1026, 1978
92. Sullivan, M.P., M. Kobayashi: Evaluation of the flush technique for the determination of blood pressure in infancy. Pediatrics 15, 84 - 88, 1955
93. Tan, S.Y., P. Sweet, P.J. Mulrow: Impaired renal production of prostaglandin E_2 . A newly identified lesion in human essential hypertension. Prostaglandins 15, 139 - 150, 1978
94. Task Force: Automated blood pressure measuring devices for mass screening. DHEW Publication No. 3(NIH), 76 - 929, 1976

95. Thomas, C.B., B. Hirschhorn: The familial occurrence of hypertension and coronary artery disease, with observation concerning obesity and diabetes. *Ann. Intern. Med.* 42, 90 - 127, 1955
96. Thomas, G.W., J.G.G. Ledingham, L.J. Beilin, A.N. Stott: Reduced plasma renin activity in essential hypertension: Effects of blood pressure, age and sodium, *Clin. Sci. Mol. Med.* 51, 185 - 193, 1976
97. Tobian, L., M.A. Johnson, J. Lange, S. Magraw: Effect of varying perfusion pressures on the output of sodium and renin and the vascular resistance in kidneys of rats with "post salt" hypertension and Kyoto spontaneous hypertension. *Circ. Res. Suppl. I zu 36 und 37*, 162 - 170, 1975
98. Voors, A.W.: Cuff bladder size in a blood pressure survey of children. *Am. J. Epidemiol.* 101, 489 - 494, 1975
99. Wallace, J.M.: Hemodynamic lesions in hypertension. *Am. J. Cardiol.* 36, 670 - 684, 1975
100. Ware, R.W.: New approaches to the indirect measurement of human blood pressure. *Proc. 3rd Nat. Biomed. Sc. Instrumentation Symposium (Instrument Society of America (MB-65))*, Dallas, Texas, April 19 - 21, 1965
101. Weber, P.C.: Renal prostaglandins in the control of renin. *Contrib. Nephro.* 12, 92 - 97, 1978

102. Weber, P.C., B. Scherer, H.H. Lange, E. Held, J. Schnermann: Renal prostaglandins and renin release: Relationship to regulation of electrolyte excretion and blood pressure. Proc. Seventh Intern. Congr. Nephro., Montreal, Karger, Basel, 1978, S. 99 - 106
103. Weber, P.C., W. Siess, B. Scherer: Vaskuläre, thrombozytäre und renale Prostaglandine: Biochemie, Funktion, klinische Aspekte. Klin. Wochenschr. 57, 425 - 444, 1979
104. Weitz, W.: Zur Ätiologie der genuinen oder vaskulären Hypertension. Z. Klin. Med. 96, 151 - 181, 1923
105. Weitz, W.: Studien an eineiigen Zwillingen. Z. Klin. Med. 101, 151 - 181, 1925
106. Whyte, R.K., A.M. Elseed, C.B. Fraser, E.A. Shinebourne, M. deSwiet: Assessment of Doppler ultrasound to measure systolic and diastolic blood pressures in infants and young children. Arch. Dis. Child. 50, 542 - 544, 1975
107. Wilcox, J.: Observer factors in measurement of blood pressure. Nursing Research 10, 4 - 20, 1961
108. Willis, L.R., F.W. McCallum, J.T. Higgins: Exaggerated natriuresis in the conscious spontaneously hypertensive rat. J. Lab. Clin. Med. 87, 265 - 272, 1976
109. Winter, J.S.D., I.A. Hughes, F.I. Reyes, O. Faiman: Pituitary gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42, 679 - 686, 1976

110. Wright, B.M., C.F. Dore: A random-zero sphygmomanometer. *Lancet* 1, 337 - 338, 1970
111. Yamori, Y.: Pathogenesis of spontaneous hypertension as a model for essential hypertension. *Jap. Circulat. J.* 41, 259 - 265, 1977
112. Zinner, S.H., P.S. Levy, E.H. Kass: Familial aggregation of blood pressure in childhood. *N. Engl. J. Med.* 284, 401 - 404, 1971
113. Zinner, S.H., H.S. Margolius, B.R. Rosner, E.H. Kass: Does hypertension begin in childhood? Studies of the aggregation of blood pressure in childhood. In: *Juvenile Hypertension* (M. New, Hrsg.), Raven Press, New York, 1977, S. 45 - 53
114. Zinner, S.H., H.S. Margolius, B. Rosner, E.H. Kass: Stability of blood pressure rank and urinary kallikrein concentration in childhood: An eight-year follow-up. *Circulation* 58, 908 - 915, 1978
115. Zinner, S.H., H.S. Margolius, B. Rosner, H.R. Keiser, E.H. Kass: Familial aggregation of urinary kallikrein concentration in childhood: Relation to blood pressure, race and urinary electrolytes. *Am. J. Epidemiol.* 104, 124 - 132, 1976
116. Zinner, S.H., L.F. Martin, F. Sacks, B. Rosner, E.H. Kass: A longitudinal study of blood pressure in childhood. *Am. J. Epidemiol.* 100, 437 - 442, 1975

MEIN BESONDERER DANK GILT:

Herrn Priv.Doiz. Dr.med. B. Scherer für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen und die Korrektur der Arbeit,

Herrn Prof. Dr.med. E. Buchborn für die Übernahme des Koreferates,

Herrn Prof. Dr.med. J. Zander, Frau Dr.med. G. Grässl und Herrn Prof. Dr.med. K. Holzmann für die Ermöglichung der Neugeborenenuntersuchung in der I. Universitäts-frauenklinik,

den Schwestern der Neugeborenenstation für ihre freundliche und engagierte Mithilfe,

Herrn Dipl.Math. E. Bauer für die Hilfe bei der statistischen Auswertung,

Frau I. Wiktorin und Frau F. Haag für die angefertigten Zeichnungen und photographischen Arbeiten.

LEBENS LAUF

Am 4. März 1955 wurde ich, Barbara Friedmann, als drittes Kind des Landwirtes Albert Friedmann und seiner Frau, Maria Friedmann, geb. Hammerschmid, in Schrobenhausen geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Volksschule in Schrobenhausen. Im September 1965 trat ich in das Gymnasium in Schrobenhausen ein, wo ich im Juni 1974 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1974/75 nahm ich das Medizinstudium an der Ludwig Maximilians-Universität in München auf.

Den praktischen Teil meiner Promotionsarbeit begann ich im Januar 1978 in der Neugeborenenabteilung der I. Universitätsfrauenklinik in München und im Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München.

Im Mai 1981 bestand ich den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Approbation am 29. Mai 1981

